Linea guida sulla diagnosi e sul trattamento di bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico

MATERIALI SUPPLEMENTARI

Ottobre 2023

INDICE

STRUMENTI STRUTTURATI STANDARDIZZATI DI SUPPORTO ALLA DIAGNOSI DIRETTI AL GENITORE E AL BAMBINO/ADOLESCENTE 12

Quesiti 12
Protocollo di revisione sistematica 13
Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi 15
Processo di selezione degli studi 27
ADI-R 40
Evidence to Decision Framework 40
Riassunto dei giudizi 50
Tipo di raccomandazione 51
APPENDICE A 52
APPENDICE B 52
Tabella GRADE delle evidenze 53
FOREST PLOT e RISCHIO DI BIAS 55

DISCO 56
Evidence to Decision Framework 56
Riassunto dei giudizi 65
Tipo di raccomandazione 66
APPENDICE A 67
APPENDICE B 67
Tabella GRADE delle evidenze 68
FOREST PLOT e RISCHIO DI BIAS 69

CASD 70
Evidence to Decision Framework 70
Riassunto dei giudizi 79
Tipo di raccomandazione 80
APPENDICE A 81
APPENDICE B 81
Tabella GRADE delle evidenze 82
FOREST PLOT e RISCHIO DI BIAS 83

ASRS 84
Evidence to Decision Framework 84
Riassunto dei giudizi 92
Tipo di raccomandazione 93
APPENDICE A 94

APPENDICE B 94
Tabella GRADE delle evidenze 95
FOREST PLOT e RISCHIO DI BIAS 96

ADOS 97
Evidence to Decision Framework 97
Riassunto dei giudizi 110
Tipo di raccomandazione 111
APPENDICE A 112
APPENDICE B 112
Tabella GRADE delle evidenze 114
Nota metodologica 117
ANALISI DEI SINGOLI MODULI ADOS 118
FOREST PLOT e RISCHIO DI BIAS 120

ADOS-2 121
Evidence to Decision Framework 121
Riassunto dei giudizi 132
Tipo di raccomandazione 133
APPENDICE A 134
APPENDICE B 134
Tabella GRADE delle evidenze 136
Nota metodologica 137
ANALISI DEI SINGOLI MODULI ADOS-2 139
ADOS-2_FOREST PLOT e RISCHIO DI BIAS 141

CARS 143
Evidence to Decision Framework 143
Riassunto dei giudizi 154
Tipo di raccomandazione 155
APPENDICE A 156
APPENDICE B 156
Tabella GRADE delle evidenze 157
FOREST PLOT e RISCHIO DI BIAS 159

GARS 160
Evidence to Decision Framework 160
Riassunto dei giudizi 161
FOREST PLOT e RISCHIO DI BIAS 162

Report analisi economica 163
Policy per la gestione del conflitto di interesse 181
Consultazione pubblica 181
Revisione esterna indipendente 203
Versione finale delle raccomandazioni 203

CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI 207

COMPORTAMENTALI COMPRENSIVI INDIVIDUALI BASATI SUI PRINCIPI DELL'APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS ***227***

Quesito 227
Protocollo di revisione sistematica 227
Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi 229
Processo di selezione degli studi di efficacia e sicurezza 242
Evidence to Decision Framework 246
Riassunto dei giudizi 256
Tipo di raccomandazione 256
APPENDICE A 257
APPENDICE B 259
Tabella GRADE delle evidenze 261
FOREST PLOT 264
Report analisi economica 266
Policy per la gestione del conflitto di interesse 278
Consultazione pubblica 278
Revisione esterna indipendente 302
Versione finale delle raccomandazioni 302

FOCALIZZATI SU COMPORTAMENTI SPECIFICI INDIVIDUALI BASATI SUI PRINCIPI DELL'APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS ***303***

Quesito 303
Protocollo di revisione sistematica 303
Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi 304
Processo di selezione degli studi di efficacia e sicurezza 324
Argumedes *et al.* 326
Evidence to Decision Framework 330
Riassunto dei giudizi 345
Tipo di raccomandazione 345
APPENDICE A 346
APPENDICE B 349
Tabella GRADE delle evidenze 350
FOREST PLOT 353
Report analisi economica 355
Policy per la gestione del conflitto di interesse 363
Consultazione pubblica 363
Revisione esterna indipendente 372
Versione finale delle raccomandazioni 372

COMPORTAMENTALI EVOLUTIVI NATURALISTICI COMPRENSIVI INDIVIDUALI ***373***

Quesito 373
Protocollo di revisione sistematica 373
Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi 374
Processo di selezione degli studi di efficacia e sicurezza 382
Evidence to Decision Framework 393
Riassunto dei giudizi 413
Tipo di raccomandazione 413
APPENDICE A 414

APPENDICE B 422
Tabella GRADE delle evidenze 425
FOREST PLOT 436
Report analisi economica 455
Policy per la gestione del conflitto di interesse 470
Consultazione pubblica 470
Revisione esterna indipendente 480
Versione finale delle raccomandazioni 480

COMPORTAMENTALI EVOLUTIVI NATURALISTICI (ICEN) FOCALIZZATI INDIVIDUALI ***481***

Quesito 481
Protocollo di revisione sistematica 481
Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi 483
Processo di selezione degli studi di efficacia e sicurezza 490
Evidence to Decision Framework 497
Riassunto dei giudizi 511
Tipo di raccomandazione 511
APPENDICE A 512
APPENDICE B 518
Tabella GRADE delle evidenze 520
FOREST PLOT 525
Report analisi economica 533
Policy per la gestione del conflitto di interesse 546
Consultazione pubblica 546
Revisione esterna indipendente 553
Versione finale delle raccomandazioni 553

EDUCATIVI COMPRENSIVI INDIVIDUALI ***554***

Quesito 554
Protocollo di revisione sistematica 554
Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi 556
Processo di selezione degli studi di efficacia e sicurezza 559
Evidence to Decision Framework 562
Riassunto dei giudizi 576
Tipo di raccomandazione 576
APPENDICE A 577
Tabella GRADE delle evidenze 581
FOREST PLOT 585
Report analisi economica 590
Policy per la gestione del conflitto di interesse 601
Consultazione pubblica 601
Revisione esterna indipendente 614
Versione finale delle raccomandazioni 614

EVOLUTIVI COMPRENSIVI individuali ***615***

Quesito 615
Protocollo di revisione sistematica 615
Strategia di ricerca per l'dentificazione degli studi 617
Processo di selezione degli studi di efficacia e sicurezza 623
Evidence to Decision Framework 627
RIASSUNTO DEI GIUDIZI 640
TIPO DI RACCOMANDAZIONE 640

APPENDICE A 641
APPENDICE B 646
APPENDICE C 647
Tabella GRADE delle evidenze 649
FOREST PLOT 654
Report analisi economica 663
Policy per la gestione del conflitto di interesse 672
Consultazione pubblica 672
Revisione esterna indipendente 678
Versione finale delle raccomandazioni 678

CBT ***679***

Quesito 679
Protocollo di revisione sistematica 679
Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi 680
Processo di selezione degli studi di efficacia e sicurezza 695
Evidence to Decision Framework 704
Tipo di raccomandazione 714
APPENDICE A 715
Tabella GRADE delle evidenze 719
FOREST PLOT 723
Report analisi economica 725
Policy per la gestione del conflitto di interesse 739
Consultazione pubblica 739
Revisione esterna indipendente 745
Versione finale delle raccomandazioni 745

INTERVENTI PER I CAREGIVER ***746***

Quesito 746
Protocollo di revisione sistematica 746
Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi 747
Processo di selezione degli studi di efficacia e sicurezza 753
Evidence to Decision Framework_ interventi informativi e di psicoeducazione 762
Riassunto dei giudizi_interventi informativi e di psicoeducazione 770
Tipo di raccomandazione 770
Appendice A_ interventi informativi e di psicoeducazione 771
Evidence to Decision Framework _interventi di supporto e di sostegno 773
Riassunto dei giudizi _interventi di supporto e di sostegno 781
Tipo di raccomandazione 781
Appendice A_ interventi di supporto e sostegno 782
Evidence to Decision Framework_ interventi di training 785
Riassunto dei giudizi_interventi di training 796
Tipo di raccomandazione 796
Appendice A_ interventi di training 797
Tabella GRADE delle evidenze_ interventi informativi e di psicoeducazione 802
Tabella GRADE delle evidenze_ interventi di supporto e di sostegno 804
Tabella GRADE delle evidenze_ interventi di training 808
FOREST PLOT_ interventi informativi e di psicoeducazione 815
FOREST PLOT_ interventi di supporto e di sostegno 817
FOREST PLOT_ interventi di training 819
Report di analisi economica 824
Policy per la gestione del conflitto di interesse 840

Consultazione pubblica 840
Revisione esterna indipendente 866
Versione finale delle raccomandazioni 866

INTERVENTI PER LA COMUNICAZIONE E L'INTERAZIONE SOCIALE ***868***

Quesito 868
Protocollo di revisione sistematica 868
Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi 870
Processo di selezione degli studi di efficacia e sicurezza 880
Evidence to Decision Framework _PECS 893
Sintesi dei giudizi 900
Tipo di raccomandazione 900
APPENDICE A 901
Evidence to Decision Framework_Speech Generating Device 902
Sintesi dei giudizi 908
Tipo di raccomandazione 908
APPENDICE A 909
Evidence to Decision Framework _Theory of mind 911
Riassunto dei giudizi 917
Tipo di raccomandazione 917
APPENDICE A 918
Evidence to Decision Framework _Theory of mind-dispositivi informatici 921
Riassunto dei giudizi 929
Tipo di raccomandazione 929
APPENDICE A 930
Evidence to Decision Framework_Social Skills groups 934
Riassunto dei giudizi 946
Tipo di raccomandazione 946
APPENDICE A 947
Tabella GRADE delle evidenze _PECS 959
Tabella GRADE delle evidenze _Speech Generating Device 960
Tabella GRADE delle evidenze _Theory of mind 962
Tabella GRADE delle evidenze _Theory of mind-dispositivi informatici 964
Tabella GRADE delle evidenze _Social Skills groups 967
FOREST PLOT 978
Report analisi economica 991
Policy per la gestione del conflitto di interesse 1011
Consultazione pubblica 1011
Revisione esterna indipendente 1031
Versione finale delle raccomandazioni 1031

D2 BLOCCANTI ***1033***

Quesito 1033
Protocollo di revisione sistematica 1033
Strategie di ricerca per l'identificazione degli studi 1035
Processo di selezione degli studi di efficacia e sicurezza 1051
Evidence to Decision Framework 1054
Riassunto dei giudizi 1066
Tipo di raccomandazione 1066
APPENDICE A 1067
APPENDICE B 1071
APPENDICE C 1074

Tabella GRADE delle evidenze 1077
FOREST PLOT 1083
Report analisi economica 1090
Policy per la gestione del conflitto di interesse 1104
Consultazione pubblica 1104
Revisione esterna indipendente 1106
Formulazione finale della raccomandazione 1106

SSRI/SNRI ***1108***

Quesito 1108
Protocollo di revisione sistematica 1108
Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi 1110
Processo di selezione degli studi di efficacia e sicurezza 1118
Evidence to Decision Framework 1121
Riassunto dei giudizi 1129
Tipo di raccomandazione 1129
APPENDICE A 1130
APPENDICE B 1134
APPENDICE C 1136
Tabella GRADE delle evidenze 1137
FOREST PLOT 1142
Report analisi economica 1147
Policy per la gestione del conflitto di interesse 1160
Consultazione pubblica 1160
Revisione esterna indipendente 1162
Formulazione finale della raccomandazione 1162

PSICOSTIMOLANTI E/O ATOMOXETINA ***1164***

Quesito 1164
Protocollo di revisione sistematica 1164
Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi 1166
Processo di selezione degli studi di efficacia e sicurezza 1175
Evidence to Decision Framework 1178
Riassunto dei giudizi 1193
Tipo di raccomandazione 1193
APPENDICE A 1194
APPENDICE B 1199
APPENDICE C 1207
Tabella GRADE delle evidenze 1209
FOREST PLOT 1216
Studi che hanno valutato i predittori e moderatori di efficacia 1223
Report analisi economica 1226
Policy per la gestione del conflitto di interesse 1239
Consultazione pubblica 1239
Revisione esterna indipendente 1243
Formulazione finale della raccomandazione 1243

STABILIZZANTI DELL'UMORE ***1245***

Quesito 1245
Protocollo di revisione sistematica 1245
Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi 1247
Processo di selezione degli studi di efficacia e sicurezza 1256

Evidence to Decision Framework 1259
Riassunto dei giudizi 1273
Tipo di raccomandazione 1273
APPENDICE A 1274
APPENDICE B 1277
APPENDICE C 1280
APPENDICE D 1281
APPENDICE E 1283
Tabella GRADE delle evidenze 1284
FOREST PLOT 1289
Report analisi economica 1294
Policy per la gestione del conflitto di interesse 1304
Consultazione pubblica 1304
Revisione esterna indipendente 1311
Formulazione finale della raccomandazione 1311

LISTA DEGLI ACRONIMI

AAC	Comunicazione aumentativa alternativa
ADHD	Disturbo da deficit di attenzione e iperattività
ADI-R	Autism Diagnostic Interview-Revised
ADOS	Autism Diagnostic Observation Schedule
AIFA	Associazione Italiana del Farmaco
ASD	Autism Spectrum Disorder (Disturbo dello spettro autistico)
CARS	Childhood Autism Rating Scale
CBCL	Childhood Behavior Checklist
CBT	Cognitive Behavior Therapy
CENTRAL	The Cochrane Central Register of Controlled Trials
CGI	Clinical Global Impressions
CGI-I	Clinical Global Impressions Improvement
CGI-S	Clinical Global Impressions Severity
CNEC	Centro Nazionale Eccellenza Clinica, Qualità e Sicurezza delle Cure
CoI	Conflict of Interest (conflitto di interesse)
CTS	Comitato tecnico scientifico
DS	Deviazione Standard
DIR	Developmental, Individual-Difference, Relationshipb based Floortime
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EIBI	Early Intensive Behavioral Intervention
ERT	Evidence Review Team (gruppo di revisione sistematica)
ESDM	Early Start Denver Model
EtD	Evidence to Decision Framework
GARS	Gilliam Autism Rating Scale
GPS	Good Practice Statement (Indicazioni di buona pratica clinica)
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IC	Intervallo di confidenza
ICEN	Intervento Naturalistico Evolutivo Comportamentale
IQ	Quoziente Intellettivo
ISS	Istituto Superiore di Sanità
ITT	Intention to treat
JASPER	Joint Attention Symbolic Play Engagement and Regulation
MD	Mean difference (differenza tra le medie)

OCC	Osservazione e Colloquio Clinico
PDD	Disturbo pervasivo dello sviluppo
PDD-NAS	Disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato
PECS	Picture Exchange Communication System
PEP	Psychoeducational Profile
PICO	Popolazione; Interventi; Confronto; Outcome
PRISMA	Preferred Reporting Items for the Systematic Reviews and Meta-Analyses
RDI	Relationship Development Intervention
RCP	Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
PRT	Pivotal Response Training
QA	Quality Assurance team (gruppo di lavoro sulla garanzia di qualità)
QRS	Questionnaire on Resources and Stress
RCT	Randomized controlled trial (studio clinico randomizzato controllato)
RIT	Reciprocal Imitation Training
RR	Rischio Relativo
SCERTS	Social Communication/Emotional Regulation/Transactional Support
SCQ	Social Communication Questionnaire
SMD	Standard Mean Difference (Differenza media standardizzata)
SNRIs	Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor (inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina)
SoF	Summary of Findings (Tabella GRADE)
SSRIs	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (inibitori del reuptake della serotonina)
TAU	Treatment as Usual
TEACCH	Treatment and Education of Autistic and Communication Handicapped Children
TDWR-SALT	Total Different Word Roots with Statistical Analysis of Language Transcripts
TSCU-SALT	Total Socially Communicative Utterances with Statistical Analysis of Language Transcripts
VABS	Vineland Adaptive Behavioral Scales
WHO	World Health Organization (Organizzazione mondiale della sanità)

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.

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.

STRUMENTI STRUTTURATI STANDARDIZZATI DI SUPPORTO ALLA DIAGNOSI DIRETTI AL GENITORE E AL BAMBINO/ADOLESCENTE

Quesiti

- Per la diagnosi di disturbo dello spettro autistico (ASD) (sintomi nucleari) in bambini e adolescenti con sospetto ASD bisognerebbe utilizzare strumenti strutturati standardizzati di supporto alla diagnosi diretti ai genitori, in aggiunta all'osservazione e al colloquio clinico (OCC)? Se sì, quale?
- Per la diagnosi di disturbo dello spettro autistico (ASD) (sintomi nucleari) in bambini e adolescenti con sospetto ASD bisognerebbe utilizzare strumenti strutturati standardizzati di supporto alla diagnosi diretti ai bambini/adolescenti, in aggiunta all'osservazione e al colloquio clinico (OCC)? Se sì, quale?

Nota:

I quesiti si propongono di valutare quale delle due strategie diagnostiche (strumenti strutturati standardizzati + OCC *vs* solo OCC) è quella più accurata per fare diagnosi di ASD. Tuttavia, dal punto di vista metodologico, tale confronto per essere effettuato necessiterebbe della presenza di una riconosciuta procedura diagnostica di riferimento, ovvero di una procedura più accurata sia di quella che combina OCC con gli strumenti standardizzati sia della sola OCC. I risultati di questa procedura standard rappresenterebbero lo standard contro il quale i risultati delle due procedure dovrebbero confrontarsi. Tuttavia, al momento non esiste una procedura diagnostica considerata di riferimento che sia diversa dall'OCC, quindi tale confronto, per come è stato formulato, non può essere affrontato.

Per tale motivo si è optato per la valutazione delle evidenze riguardanti l'accuratezza diagnostica degli strumenti strutturati standardizzati (test indice) rispetto al solo OCC (test di riferimento).

Protocollo di revisione sistematica

Quesito di accuratezza diagnostica

Qual è l'accuratezza diagnostica di strumenti strutturati standardizzati per la diagnosi di ASD (sintomi nucleari) in bambini e adolescenti con sospetto ASD, rispetto a OCC?

Popolazione

Bambini e adolescenti con sospetto di 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: genere, capacità intellettive, capacità linguistiche.

Condizione target

ASD

Test indice (Strumenti strutturati standardizzati di supporto alla diagnosi diretti ai genitori)

ADI-R (Autism diagnostic interview, revised), DISCO (Diagnostic interview for social and communication disorders), 3DI (Developmental, dimensional and diagnostic interview), CASD (Checklist for autism spectrum disorder), KADI (Krug Asperger's disorder index), ASDI (Asperger syndrome and high functioning diagnostic interview), PIA (Parent Interview for autism), ASRS (Autism spectrum rating scales), ASDBI (ASD behavior inventory).

Test indice (Strumenti strutturati standardizzati di supporto alla diagnosi diretti al bambino/adolescente)

ADOS (Autism diagnostic observation schedule), ADOS-2 (Autism diagnostic observation schedule second edition), CARS (Childhood autism rating scale), CARS-2 (Childhood autism rating scale second edition), GARS (Gilliam rating scale).

Test di riferimento

OCC

Esiti (outcomes)

Accuratezza diagnostica (sensibilità, specificità, veri positivi (VP), falsi positivi (FP), falsi negativi (FN), veri negativi (VN)).

Tipi di studi inclusi

Sono stati inclusi studi di accuratezza diagnostica, trasversali, che hanno valutato l'accuratezza di strumenti strutturati standardizzati diretti ai genitori e diretti ai bambini/adolescenti, rispetto a OCC, nel fare diagnosi di ASD in bambini e adolescenti con sospetto ASD.

Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi

È stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase, PsycINFO, Cochrane Library, dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a gennaio 2019, senza limitazioni di inizio e di lingua, a cui ha seguito l'aggiornamento fino a marzo 2023. Per l'identificazione di studi riguardanti l'accettabilità, i valori, l'equità, la fattibilità, le risorse economiche degli interventi è stata effettuata la ricerca sistematica della letteratura consultando le banche dati sopra citate, in combinazione con le strategie sviluppate per l'identificazione degli studi sull'efficacia degli interventi.

Strategie di ricerca

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to January 11, 2019>

1. exp Child Development Disorders, Pervasive/
2. (autis* or ASD or ASDs or PDD or PDDs).tw.
3. pervasive developmental disorder$.tw.
4. asperg$.tw.
5. kanner$.tw.
6. 1 or 2 or 3 or 4 or 5
7. ADI-R.tw.
8. autis$ diagnos$ interview$.tw.
9. DISCO.tw.
10. (diagnos$ interview$ adj5 communic$ disorder$).tw.
11. 3di.tw.
12. (development$ adj3 dimension$ adj3 diagnos$).tw.
13. CASD.tw.
14. (checklist* adj3 (autis* or ASD or ASDs)).tw.
15. KADI.tw.
16. Krug.tw.
17. ASDI.tw.
18. ((diagnos$ or screen$) adj3 (algorithm$ or assess$ or interview$ or instrument$ or observation$ or questionnaire$ or schedule$ or test$ or tool$)).tw.
19. PIA.tw.
20. ((parent$ or carer$ or caregiver$) adj3 (interview$ or questionnaire$ or report$)).tw.
21. ASRS.tw.
22. ((autis* or ASD or ASDs) adj5 rating scale$).tw.
23. ASDBI.tw.
24. behavior inventory.tw.
25. ADOS.tw.
26. autis$ diagnos$ observ$.tw.

27. CARS.tw.
28. child$ autis$ rating.tw.
29. GARS.tw.
30. (gilliam$ adj5 autis$).tw.
31. 7 or 8 or 9 or 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 or 28 or 29 or 30
32. Psychiatric Status Rating Scales/
33. Psychometrics/
34. psychological tests/
35. Interview, Psychological/
36. Interviews as Topic/
37. Personality Assessment/
38. bservation/
39. Questionnaires/
40. (sensitiv* or predictive value).mp. or accurac*.tw.
41. diagnos*.mp. or di.fs.
42. 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39
43. 40 or 41
44. 42 and 43
45. 31 or 44
46. 6 and 45
47. exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
48. (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.
49. 47 or 48
50. 46 and 49
51. 31 or 42
52. 6 and 43 and 49 and 51

Embase <1974 to 2019 January 11>

1. exp autism/
2. pervasive development$ disorder$.tw.
3. (PDD or PDDs or ASD or ASDs).tw.
4. autis$.tw.
5. asperger$.tw.
6. kanner$.tw.
7. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
8. ADI-R.tw.
9. autis$ diagnos$ interview$.tw.
10. DISCO.tw.

11. (diagnos$ interview$ adj5 communic$ disorder$).tw.
12. 3di.tw.
13. (development$ adj3 dimension$ adj3 diagnos$).tw.
14. CASD.tw.
15. (checklist* adj3 (autis* or ASD or ASDs)).tw.
16. KADI.tw.
17. Krug.tw.
18. ASDI.tw.
19. ((diagnos$ or screen$) adj3 (algorithm$ or assess$ or interview$ or instrument$ or observation$ or questionnaire$ or schedule$ or test$ or tool$)).tw.
20. PIA.tw.
21. ((parent$ or carer$ or caregiver$) adj3 (interview$ or questionnaire$ or report$)).tw.
22. ASRS.tw.
23. ((autis* or ASD or ASDs) adj5 rating scale$).tw.
24. ASDBI.tw.
25. behavior inventory.tw.
26. ADOS.tw.
27. autis$ diagnos$ observ$.tw.
28. CARS.tw.
29. child$ autis$ rating.tw.
30. GARS.tw.
31. (gilliam$ adj5 autis$).tw.
32. Psychiatric Status Rating Scales/
33. psychological rating scale/
34. psychometry/
35. neuropsychological tests/
36. psychologic test/
37. personality test/
38. interview/
39. semi structured interview/
40. structured interview/
41. observation/
42. questionnaire/
43. developmental screening/
44. 8 or 9 or 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 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 (1282423)
45. exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
46. (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.

47. (school adj2 age*).ti,ab.
48. 45 or 46 or 47
49. 7 and 44 and 48
50. di.fs. or predict:.tw. or specificity.tw.
51. sensitiv:.tw. or diagnostic accuracy.sh. or diagnostic.tw.
52. 50 or 51
53. 49 and 52

PsycINFO <1806 to January Week 1 2019>

1. exp Pervasive Developmental Disorders/
2. pervasive development$ disorder$.tw.
3. (PDD or PDDs or ASD or ASDs).tw.
4. (autis* or asperg* or kanner*).tw.
5. 1 or 2 or 3 or 4
6. ADI-R.tw.
7. autis$ diagnos$ interview$.tw.
8. DISCO.tw.
9. (diagnos$ interview$ adj5 communic$ disorder$).tw.
10. 3di.tw.
11. (development$ adj3 dimension$ adj3 diagnos$).tw.
12. CASD.tw.
13. (checklist* adj3 (autis* or ASD or ASDs)).tw.
14. KADI.tw.
15. Krug.tw.
16. ASDI.tw.
17. ((diagnos$ or screen$) adj3 (algorithm$ or assess$ or interview$ or instrument$ or observation$ or questionnaire$ or schedule$ or test$ or tool$)).tw.
18. PIA.tw.
19. ((parent$ or carer$ or caregiver$) adj3 (interview$ or questionnaire$ or report$)).tw.
20. ASRS.tw.
21. ((autis* or ASD or ASDs) adj5 rating scale$).tw.
22. ASDBI.tw.
23. behavior inventory.tw.
24. ADOS.tw.
25. autis$ diagnos$ observ$.tw.
26. CARS.tw.
27. child$ autis$ rating.tw.
28. GARS.tw.
29. (gilliam$ adj5 autis$).tw.

30. 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 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
31. 5 and 30
32. (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.
33. adolescent.mp.
34. (school adj2 age*).ti,ab.
35. 32 or 33 or 34
36. 31 and 35
37. Rating Scales/
38. Psychometrics/
39. Observation Methods/
40. Questionnaires/
41. Diagnostic Interview Schedule/ (
42. Interview Schedules/
43. Psychodiagnostic Interview/
44. Psychological Assessment/
45. Screening Tests/
46. Structured Clinical Interview/
47. Behavioral Assessment/
48. Neuropsychological Assessment/
49. Cognitive Assessment/
50. 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
51. 30 or 50
52. (sensitiv* or predictive value).mp. or accurac*.tw.
53. diagnos:.mp.
54. 52 or 53
55. 51 and 54
56. 5 and 35 and 55

Cochrane Library search strategy January 11, 2019 (issue 1, 2019)

ID	Search
#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	ADI-R
#8	autis* next diagnos* next interview*:ti,ab,kw
#9	development* near/3 dimension* near/3 diagnos*
#10	3di:ti,ab,kw
#11	gilliam* near/5 autis*
#12	GARS:ti,ab,kw
#13	DISCO:ti,ab,kw
#14	(diagnos* next interview*) near/5 (communic* next disorder*)
#15	CASD
#16	(checklist* near/3 (autis* or ASD or ASDs)):ti,ab,kw
#17	KADI:ti,ab,kw
#18	ASDI:ti,ab,kw
#19	((diagnos* or screen*) near/3 (algorithm* or assess* or interview* or instrument* or observation* or questionnaire* or schedule* or tool*)):ti,ab,kw
#20	((rating next scale*) near/3 (autis* or ASD or ASDs)):ti,ab,kw
#21	ASRS:ti,ab,kw
#22	((parent*) near/3 (interview* or questionnaire* or report*)):ti,ab,kw
#23	((carer*) near/3 (interview* or questionnaire* or report*)):ti,ab,kw
#24	((caregiver*) near/3 (interview* or questionnaire* or report*)):ti,ab,kw
#25	CARS:ti,ab,kw
#26	child* next autis* next rating
#27	(autis* next diagnos* next observ*) or ADOS
#28	#7 or #8 or #9 or #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	#6 and #28
#30	(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
#31	#29 and #30

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to March 07, 2023>

1 exp Child Development Disorders, Pervasive/ (46537)
2 (autis* or ASD or ASDs or PDD or PDDs).tw. (75607)
3 pervasive developmental disorder$.tw. (2031)
4 asperg$.tw. (61967)
5 kanner$.tw. (250)

6 1 or 2 or 3 or 4 or 5 (140363)
7 ADI-R.tw. (436)
8 autis$ diagnos$ interview$.tw. (611)
9 DISCO.tw. (635)
10 (diagnos$ interview$ adj5 communic$ disorder$).tw. (40)
11 3di.tw. (52)
12 (development$ adj3 dimension$ adj3 diagnos$).tw. (35)
13 CASD.tw. (61)
14 (checklist* adj3 (autis* or ASD or ASDs)).tw. (601)
15 KADI.tw. (19)
16 Krug.tw. (78)
17 ASDI.tw. (34)
18 ((diagnos$ or screen$) adj3 (algorithm$ or assess$ or interview$ or instrument$ or observation$ or questionnaire$ or schedule$ or test$ or tool$)).tw. (340824)
19 PIA.tw. (4246)
20 ((parent$ or carer$ or caregiver$) adj3 (interview$ or questionnaire$ or report$)).tw. (51960)
21 ASRS.tw. (1112)
22 ((autis* or ASD or ASDs) adj5 rating scale$).tw. (805)
23 ASDBI.tw. (2)
24 behavior inventory.tw. (742)
25 ADOS.tw. (826)
26 autis$ diagnos$ observ$.tw. (873)
27 CARS.tw. (9149)
28 child$ autis$ rating.tw. (617)
29 GARS.tw. (429)
30 (gilliam$ adj5 autis$).tw. (65)
31 or/7-30 (407101)
32 Psychiatric Status Rating Scales/ (79542)
33 Psychometrics/ (87527)
34 psychological tests/ (37151)
35 Interview, Psychological/ (15274)
36 Interviews as Topic/ (66807)
37 Personality Assessment/ (15489)
38 observation/ (5906)
39 Questionnaires/ (555454)
40 (sensitiv* or predictive value).mp. or accurac*.tw. (2519239)
41 diagnos*.mp. or di.fs. (5839376)
42 or/32-39 (777653)
43 40 or 41 (7584093)
44 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/ (3358004)

45 (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. (2171296)
46 44 or 45 (4055014)
47 31 or 42 (1137962)
48 6 and 43 and 46 and 47 (7081)
49 limit 48 to yr="2019 -Current" (2055)

Embase <1974 to 2023 March 07>

1 exp *autism/ (58009)
2 pervasive development$ disorder$.tw. (2931)
3 (PDD or PDDs or ASD or ASDs).tw. (55414)
4 autis$.tw. (82802)
5 asperger$.tw. (3047)
6 kanner$.tw. (354)
7 or/1-6 (111907)
8 ADI-R.tw. (703)
9 autis$ diagnos$ interview$.tw. (832)
10 DISCO.tw. (852)
11 (diagnos$ interview$ adj5 communic$ disorder$).tw. (52)
12 3di.tw. (82)
13 (development$ adj3 dimension$ adj3 diagnos$).tw. (45)
14 CASD.tw. (83)
15 (checklist* adj3 (autis* or ASD or ASDs)).tw. (802)
16 KADI.tw. (34)
17 Krug.tw. (108)
18 ASDI.tw. (57)
19 ((diagnos$ or screen$) adj3 (algorithm$ or assess$ or interview$ or instrument$ or observation$ or questionnaire$ or schedule$ or test$ or tool$)).tw. (499146)
20 PIA.tw. (5087)
21 ((parent$ or carer$ or caregiver$) adj3 (interview$ or questionnaire$ or report$)).tw. (71753)
22 ASRS.tw. (1560)
23 ((autis* or ASD or ASDs) adj5 rating scale$).tw. (1140)
24 ASDBI.tw. (1)
25 behavior inventory.tw. (1044)
26 ADOS.tw. (1304)
27 autis$ diagnos$ observ$.tw. (1187)
28 CARS.tw. (13080)
29 child$ autis$ rating.tw. (872)
30 GARS.tw. (623)

31 (gilliam$ adj5 autis$).tw. (84)
32 Psychiatric Status Rating Scales/ (18594)
33 psychological rating scale/ (21199)
34 psychometry/ (74040)
35 neuropsychological tests/ (63861)
36 psychologic test/ (31370)
37 personality test/ (22542)
38 interview/ (246719)
39 semi structured interview/ (58525)
40 structured interview/ (17479)
41 observation/ (12905)
42 questionnaire/ (875853)
43 developmental screening/ (1079)
44 or/8-43 (1808843)
45 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/ (3936611)
46 (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. (2807802)
47 (school adj2 age*).ti,ab. (41450)
48 45 or 46 or 47 (4685160)
49 7 and 44 and 48 (14566)
50 di.fs. or predict:.tw. or specificity.tw. (6387432)
51 sensitiv:.tw. or diagnostic accuracy.sh. or diagnostic.tw. (3176343)
52 50 or 51 (8359586)
53 49 and 52 (7422)
54 limit 53 to yr="2019 -Current" (2767)

APA PsycInfo <1806 to February Week 4 2023>

1 exp Pervasive Developmental Disorders/ (52998)
2 pervasive development$ disorder$.tw. (3157)
3 (PDD or PDDs or ASD or ASDs).tw. (27196)
4 (autis* or asperg* or kanner*).tw. (65858)
5 1 or 2 or 3 or 4 (69065)
6 ADI-R.tw. (375)
7 autis$ diagnos$ interview$.tw. (541)
8 DISCO.tw. (110)
9 (diagnos$ interview$ adj5 communic$ disorder$).tw. (44)
10 3di.tw. (20)
11 (development$ adj3 dimension$ adj3 diagnos$).tw. (30)
12 CASD.tw. (17)
13 (checklist* adj3 (autis* or ASD or ASDs)).tw. (499)

14 KADI.tw. (13)
15 Krug.tw. (154)
16 ASDI.tw. (17)
17 ((diagnos$ or screen$) adj3 (algorithm$ or assess$ or interview$ or instrument$ or observation$ or questionnaire$ or schedule$ or test$ or tool$)).tw. (68369)
18 PIA.tw. (456)
19 ((parent$ or carer$ or caregiver$) adj3 (interview$ or questionnaire$ or report$)).tw. (44424)
20 ASRS.tw. (428)
21 ((autis* or ASD or ASDs) adj5 rating scale$).tw. (689)
22 ASDBI.tw. (0)
23 behavior inventory.tw. (1579)
24 ADOS.tw. (747)
25 autis$ diagnos$ observ$.tw. (806)
26 CARS.tw. (3282)
27 child$ autis$ rating.tw. (493)
28 GARS.tw. (105)
29 (gilliam$ adj5 autis$).tw. (69)
30 or/6-29 (116822)
31 (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. (1071374)
32 adolescent.mp. (421053)
33 (school adj2 age*).ti,ab. (27622)
34 31 or 32 or 33 (1229046)
35 Rating Scales/ (25029)
36 Psychometrics/ (71146)
37 Observation Methods/ (6093)
38 Questionnaires/ (24863)
39 Diagnostic Interview Schedule/ (215)
40 Interview Schedules/ (130)
41 Psychodiagnostic Interview/ (2439)
42 Psychological Assessment/ (12435)
43 Screening Tests/ (8807)
44 Structured Clinical Interview/ (512)
45 Behavioral Assessment/ (8464)
46 Neuropsychological Assessment/ (16543)
47 Cognitive Assessment/ (6152)
48 or/35-47 (157657)
49 30 or 48 (255167)
50 (sensitiv* or predictive value).mp. or accurac*.tw. (297495)

51 diagnos:.mp. (416081)
52 50 or 51 (675325)
53 49 and 52 (92164)
54 5 and 34 and 53 (5351)
55 limit 54 to yr="2019 -Current" (1365)

Cochrane Library publication March 9, 2023 (issue 3, 2023)

#1MeSH descriptor: [Child Development Disorders, Pervasive] explode all trees
#2asperger*
#3(autis* or ASD or ASDs):ti,ab,kw
#4kanner*
#5((pervasiv* NEXT development* NEXT disorder*) OR PDD or PDDs):ti,ab,kw
#6#1 or #2 or #3 or #4 # or #5
#7ADI-R
#8autis* next diagnos* next interview*:ti,ab,kw
#9development* near/3 dimension* near/3 diagnos*
#103di:ti,ab,kw
#11gilliam* near/5 autis*
#12GARS:ti,ab,kw
#13DISCO:ti,ab,kw
#14(diagnos* next interview*) near/5 (communic* next disorder*)
#15CASD
#16(checklist* near/3 (autis* or ASD or ASDs)):ti,ab,kw
#17KADI:ti,ab,kw
#18ASDI:ti,ab,kw
#19((diagnos* or screen*) near/3 (algorithm* or assess* or interview* or instrument* or observation* or questionnaire* or schedule* or tool*)):ti,ab,kw
#20((rating next scale*) near/3 (autis* or ASD or ASDs)):ti,ab,kw
#21ASRS:ti,ab,kw
#22((parent*) near/3 (interview* or questionnaire* or report*)):ti,ab,kw
#23((carer*) near/3 (interview* or questionnaire* or report*)):ti,ab,kw
#24((caregiver*) near/3 (interview* or questionnaire* or report*)):ti,ab,kw
#25CARS:ti,ab,kw
#26child* next autis* next rating
#27(autis* next diagnos* next observ*) or ADOS
#28#7 or #8 or #9 or #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#6 and #28
#30(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

#31#29 and #30 with Publication Year from 2019 to present, in Trials
#32#29 and #30 with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to present, in Cochrane Reviews

Processo di selezione degli studi

PRISMA flow diagram 2019

Update 2023

*Si veda la Tabella "Referenze escluse nel processo di aggiornamento

Tabella. Referenze escluse nel processo di aggiornamento

	Referenza			Motivo di esclusione
	Titolo	Anno	Autori	
	Potential challenges of importing autism spectrum disorder screening and diagnostic tools from high-income countries to resource-poor settings	2020	Abubakar et al.	Non reperito
	Assessing the importance of autistic attributes for autism screening	2020	Akiol	Wrong outcome
	Overview and Introduction to Autism Spectrum Disorder (ASD)	2020	Al-Dewik et al	Non reperito
	Diagnosing autism spectrum disorders in deaf children using two standardised assessment instruments: The adir-deaf adaptation and the ados-2 deaf adaptation	2021	Allgar et al.	Wrong outcome
	Exploratory and confirmatory factor analyses of the Arabic version of the Childhood Autism Rating Scale	2021	Alotaibi et al.	Wrong outcome
	The Relative Utility of Concurrent Sources of Information for Diagnosis of Autism Spectrum Disorder in Early Childhood	2020	Arastoo et al.	Wrong outcome
	Validation of the Electronic Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised with Follow-Up: A Nonrandomized Controlled Trial	2023	Attar et al.	Wrong intervention
	Autism spectrum disorder screening in preschools	2020	Au et al.	Wrong intervention
	Pilot study of neurodevelopmental diagnostic clinicmodel in school-aged children, for whom there is diagnostic uncertainty regarding the presence of autistic spectrum disorder	2020	Austreng et al.	Non reperito
	Increasing early screening of autism spectrum disorder in toddlers	2023	Bajracharya	Non reperito
	How do children and youth with autism spectrum disorder self-report on behavior? A study of the validity indexes on the Behavior Assessment System for Children, Second Edition, self-report of personality	2021	Bakhtiari	Wrong intervention
	The Adapted ADOS: A New Module Set for the Assessment of Minimally Verbal Adolescents and Adults	2020	Bal et al.	Wrong comparison
	Autism spectrum disorders	2019	Ballan et al.	Non reperito
	Clinician and Parent Reporting of Autism Spectrum Disorder Behaviors: Development of a Clinician Version of the Autism Behavior Inventory	2021	Bangerter	Non reperito

	Clinical Validation of the Autism Behavior Inventory: Caregiver-Rated Assessment of Core and Associated Symptoms of Autism Spectrum Disorder	2020	Bangerter	Wrong population
	Predictive validity of the Infant Toddler Checklist in primary care at the 18-month visit and developmental diagnosis at 3-5 years: a prospective cohort study	2022	Borkhoff	Wrong intervention
	Recognition of early warning signs and symptoms - the first steps on the road to Autism Spectrum Disorder diagnosis	2022	Budisteanu et al.	Wrong outcome
	Description of Criterion Validity of the Autism Spectrum Rating Scales 6-18 Parent Report: Initial Exploration in a Large Community Sample	2019	Camodeca	Wrong outcome
	Diagnostic Utility of the Gilliam Autism Rating Scales-3rd Edition Parent Report in Clinically Referred Children	2022	Camodeca	Wrong outcome
	Utility of the Asperger Syndrome Diagnostic Scale in the Assessment of Autism Spectrum Disorders	2020	Camodeca et al.	Wrong intervention
	Criterion validity of the Autism Spectrum Rating Scales 2-5 parent report	2021	Camodeca & Walcott	Wrong outcome
	Utility of the Autism Diagnostic Observation Schedule and the Brief Observation of Social and Communication Change for Measuring Outcomes for a Parent-Mediated Early Autism Intervention	2021	Carruthers et al.	Wrong comparison
	Autism Mental Status Examination (AMSE): A Valid Instrument in the Evaluation of Pre-school Children with Suspected Autism Spectrum Disorders?	2019	Cederlund et al.	Wrong comparison
	Psychometric properties of the Mandarin version of the autism diagnostic observation Schedule-Generic	2021	Chang et al.	Wrong outcome
	Research on New Methods of Diagnosis and Treatment of Autism Spectrum Disorder	2020	ChiCtr	Non reperito
	Cross-Cultural Validation of the Polish Version of the ADI-R, Including New Algorithms for Toddlers and Young Preschoolers	2019	Chojnicka & Pisula	Wrong outcome
	Comparison of diagnostic validity of two autism rating scales for suspected autism in a large Chinese sample	2022	Chu et al.,	Wrong comparison
	Utility of the ADOS-2 in children with psychiatric disorders	2020	Colombi et al.	Wrong comparison
	Sensitivity to detect a change in patients with clinical global improvement using the childhood autism rating scale (CARS)	2021	Crutel et al.	Non reperito
	Clinical diagnosis of autism: An evaluation of the developmental protocol	2021	Davis	Non reperito

	Differential diagnosis in children with autistic symptoms and subthreshold ADOS total score: An observational study	2021	De Giacomo et al.	Wrong outcome
	Online administration of the ados for research with adolescents and adults in response to the pandemic	2022	Eigsti et al.	Wrong population
	Do Parental Interviews for ASD Converge with Clinical Diagnoses? An Empirical Comparison of the 3di and the DISCO in Children with ASD, a Clinically-Referred Group, and Typically Developing Children	2020	Evers et al.	Wrong comparison
	How well are dsm-5 diagnostic criteria for asd represented in standardized diagnostic instruments?	2020	Evers et al.	Wrong outcome
	Correlation between childhood autism rating scale 2 and clinical global impression improvement	2019	Falissard et al.	Non reperito
	e Autism Symptom Dimensions Questionnaire: Development and psychometric evaluation of a new, open-source measure of autism symptomatology	2023	Frazier et al.	Wrong intervention
	Brief Report: Emotional and Behavioral Problems Among Young Children with ASD: An Exploratory Study of ADOS E-Codes and Child Characteristics	2022	Galligan et al.	Wrong outcome
	Exploring sex differences in the structure of the ADOS-2 in an early intervention sample	2021	Garvin	Wrong outcome
	Autism spectrum disorder: Clinical diagnosis and ADOS Test	2019	Gonzalez et al.	Foreign language
	Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS-2) elevations in a clinical sample of children and adolescents who do not have autism: Phenotypic profiles of false positives	2022	Green et al.	Wrong outcome
	Overemphasis of the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) Evaluation Subverts a Clinician's Ability to Provide Access to Autism Services	2019	Gwynette et al.	Wrong publication type
	Contributions of autism evaluation unit in the clinical diagnosis of autism spectrum disorders	2019	Alayem et al.	Non reperito
	ASD evaluation in toddlers and preschoolers	2022	Hong et al.	Non reperito
	Autism spectrum disorder evaluation in toddlers and preschoolers	2020	Hong et al.	Non reperito
	Psychometric Evaluation of the Autism Spectrum Rating Scales (6-18 Years Parent Report) in a Clinical Sample	2022	Hong et al.	Wrong study design
	Validation of the Chinese Version of the Autism Diagnostic Interview-Revised in Autism Spectrum Disorder	2022	Huang et al.	Wrong outcome

	A Validation Study of the CARS-2 Compared With the ADOS-2 in the Diagnosis of Autism Spectrum Disorder: A Suggestion for Cutoff Scores	2023	Ji et al.	Wrong study design
	ASD and ADHD: Diagnosis and Treatment	2022	Joshi	Non reperito
	ASD update for the clinician: from diagnosis to clinical management	2019	Joshi & Vasa	Non reperito
	Response (minimum clinically relevant change) in ASD symptoms after an intervention according to CARS-2: consensus from an expert elicitation procedure	2022	Jurek et al.	Wrong intervention
	Evaluation of Autism Spectrum Disorder in Early Childhood According to the DSM-5 Diagnostic Criteria	2022	Kaba et al.	Wrong comparison
	Analysis of Race and Sex Bias in the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS-2)	2022	Kalb et al.	Wrong outcome
	Is the Combination of ADOS and ADI-R Necessary to Classify ASD? Rethinking the "Gold Standard" in Diagnosing ASD	2021	Kamp-Becker et al.	Wrong comparison
	Diagnosing ASD in adolescence and adulthood	2019	Keller et al.	Wrong publication type
	Development and validation of the prediction model for the diagnosis of autism spectrum disorder in a Korean general population	2020	Kim et al.	Non reperito
	Diagnostic validity of Autism Diagnostic Observation Schedule, second edition (K-ADOS-2) in the Korean population	2022	Kim et al.	Wrong outcome
	Validation of Rapid Interactive Screening Test for Autism in Toddlers Using Autism Diagnostic Observation ScheduleTM Second Edition in Children at High-Risk for Autism Spectrum Disorder	2021	Kong et al.	Wrong intervention
	Characterizing the Autism Spectrum Disorder-ADHD Phenotype: Measurement Structure and Invariance in a Clinical Sample	2021	Krakowski et al.	Wrong intervention
	Identifying predictive features of autism spectrum disorders in a clinical sample of adolescents and adults using machine learning	2020	Kupper et al.	Wrong population
	Diagnosis and management patterns in autism: insights from clinicians and review of guidelines	2020	Kyaga et al.	Non reperito
	Autism Diagnostic Interview-Revised Within DSM-5 Framework: Test of Reliability and Validity in Chinese Children	2022	Lai et al.	Wrong comparison
	The diagnostic accuracy of new subjective rating scales for autism spectrum disorder	2021	Langenderfer	Non reperito

	Exploring diagnostic validity of the autism diagnostic observation schedule-2 in South Korean toddlers and preschoolers	2019	Lee et al.	Wrong outcome
	Validation of the Korean Childhood Autism Rating Scale-2	2023	Lee et al.	Wrong comparison
	Autism spectrum disorder: Screening and diagnosis	2019	Little et al.,	Non reperito
	Concordance between a U.S. Educational Autism Classification and the Autism Diagnostic Observation Schedule	2020	Maddow et al.	Wrong intervention
	Comparative evaluation of the effectiveness of screening techniques M-CHAT-R and cars	2020	Madjidova et al.	Non reperito
	Assessing toddlers and preschool children using the checklist for autism spectrum disorder	2019	Mayes et al.	Wrong study design
	Brief Report: Calculation and Convergent and Divergent Validity of a New ADOS-2 Expressive Language Score	2019	Mazurek et al.	Wrong outcome
	Evaluation of the Autism Spectrum Rating Scales in a diverse, nonclinical sample	2020	McClain et al.	Wrong outcome
	Differential item and test functioning of the Autism Spectrum Rating Scales: A follow-up evaluation in a diverse, nonclinical sample	2021	MacClain et al.	Wrong outcome
	Sensitivity and Specificity of the ADOS-2 Algorithm in a Large German Sample	2019	Medda et al.	Wrong comparison
	Diagnosing Autism Spectrum Disorder in Children with Low Mental Age	2019	Miller et al.	Wrong outcome
	Training curriculum for teaching the Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition (ADOS-2) to clinical psychology graduate students	2019	Morgan	Wrong outcome
	Factor Analysis of the Childhood Autism Rating Scale in a Sample of Two Year Olds with an Autism Spectrum Disorder	2019	Moulton et al.	Wrong outcome
	Diagnostic Accuracy of Indian Scale for Assessment of Autism in Indian Children Aged 2-5 Years	2019	Mukherjee et al.	Wrong intervention
	Examination of the reliability and validity of a new observation measure for autism spectrum disorders: The autism spectrum disorder observation for children	2022	Neal	Wrong intervention
	Evidence-based multidisciplinary assessment and management of children and adolescents with neurodevelopmental disorders	2019	Ogundele et al.	Non reperito

	Comparison of Parent Questionnaires, Examiner-Led Assessment and Parents' Concerns at 14 Months of Age as Indicators of Later Diagnosis of Autism	2021	Pasco et al.	Wrong intervention
	Adapting and validating the Autism Diagnostic Observation Schedule Version 2 for use with deaf children and young people	2022	Phillips et al.	Wrong population
	Sex differences in social communication behaviors in toddlers with suspected autism spectrum disorder as assessed by the ADOS-2 toddler module	2022	Ronkin et al.	Wrong outcome
	Autism diagnostic assessment of preschool children in an integrated multidisciplinary child development team: A quality improvement project	2022	Rosenbaum et al.	Non reperito
	Autism Spectrum Disorder Diagnostic Criteria Changes and Impacts on the Diagnostic Scales-Utility of the 2nd and 3rd Versions of the Gilliam Autism Rating Scale (GARS)	2022	Samadi et al.	Wrong outcome
	Identifying children with autism spectrum disorders in Iran using the Autism Diagnostic Interview-Revised	2021	Samadi et al.	Wrong outcome
	The Psychometric Properties of the Gilliam Autism Rating Scale (GARS-3) with Kurdish Samples of Children with Developmental Disabilities	2022	Samadi et al.	Wrong outcome
	Expediting clinician assessment in the diagnosis of autism spectrum disorder	2020	Sanchez et al.	Wrong outcome
	Criterion-related validity of the PDDBI: Comparison with the ADOS-2	2019	Schutte et al.	Wrong intervention
	Usability and reliability of Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) module 4 remote administration	2021	Schutte	Wrong intervention
	Validity evidence of the Autistic Spectrum Disorder Behavior Scale	2021	Silva et al.	Wrong intervention
	Classification comparison: Autism Spectrum Rating Scale and the ADOS-2 in an underserved rural Appalachian setting	2022	Simpson et al.	Wrong outcome
	Measurement invariance of the Childhood Autism Rating Scale (CARS) across six countries	2021	Stevanovic et al.	Wrong outcome
	Psychometric properties of the French Version of the Social Responsiveness Scale in autism spectrum disorder with or without attention deficit hyperactivity disorder	2019	Stordeur et al.	Wrong outcome
	School-Age Diagnostic ASD Assessments: A Pilot Clinic for Child and Adolescent Psychiatry Fellows	2022	Stram et al.	Non reperito
	Sensitivity and specificity of early screening for autism	2019	Suren et al.	Wrong intervention

	The implementation of the screening tool for autism in toddlers in Part C early intervention programs: An 18-month follow-up	2023	Tagavi et al.	Wrong intervention
	Hidden Aspects of the Research ADOS Are Bound to Affect Autism Science	2020	Torres et al.	Wrong outcome
	Sex/gender differences in CARS2 and GARS-3 item scores: Evidence of phenotypic differences between males and females with ASD	2022	Tsirgiotis et al.	Wrong outcome
	Diagnosing Autism Spectrum Disorder in Toddlers Born Very Preterm: Estimated Prevalence and Usefulness of Screeners and the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)	2021	Vermeirsch et al.	Wrong outcome
	Brief Report: The ADOS Calibrated Severity Score Best Measures Autism Diagnostic Symptom Severity in Pre-School Children	2019	Wiggins et al.	Wrong outcome
	Gender differences in the ADOS-2	2019	Wilsey-Kim	Wrong outcome
	Abilities and Disabilities-Applying Machine Learning to Disentangle the Role of Intelligence in Diagnosing Autism Spectrum Disorders	2022	Wolff et al.	Wrong intervention
	Adapting and validating the Autism Diagnostic Interview - Revised for use with deaf children and young people	2022	Wright et al.	Wrong population
	Psychometric properties of the Chinese Parent Version of the Autism Spectrum Rating Scale: Rasch analysis	2021	Yan et al.	Wrong outcome
	Standardizing diagnostic assessment of autism spectrum disorder: Assets and challenges	2022	Zander et al.	Wrong outcome
	Extracting Latent Subdimensions of Social Communication: A Cross-Measure Factor Analysis	2021	Zheng et al.	Wrong outcome
	Reliability and validity of the translated Chinese version of Autism Spectrum Rating Scale (2-5 years)	2019	Zhou et al.	Non reperito
	Preference Study in Childhood Autism Spectrum Disorder (ASD) using Childhood Autism Rating Scale (CARS2): online pilot findings	2021	Zormpas et al.	Non reperito
	Standards of diagnostic assessment for autism spectrum disorder	2019	Brian et al.	Valutata come fonte di studi
	Adaptation and translation of Autism Spectrum Disorder Rating Scales for school-age children: Evaluating adherence to the international test commission guidelines	2022	Chhabra	Valutata come fonte di studi
	Early Identification of Autism Spectrum Disorder (ASD): Strategies for Use in Local Communities	2022	Choueiri et al.	Valutata come fonte di studi

	Diagnostic Process for Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis of Worldwide Clinical Practice Guidelines for the Initial Somatic Assessment	2022	Dauchez et al.	Valutata come fonte di studi
	Proposed brief diagnostic observational scale for autism spectrum disorder	2020	Fein	Valutata come fonte di studi
	Autism screening tests: A narrative review	2021	Fekar et al.	Valutata come fonte di studi
	ADI-R and ADOS and the differential diagnosis of autism spectrum disorders: Interests, limits and openings	2019	Frigaux et al.	Valutata come fonte di studi
	Autism spectrum disorder risk prediction: A systematic review of behavioral and neural investigations	2020	Geng et al.	Valutata come fonte di studi
	Clinical Assessment, Genetics, and Treatment Approaches in Autism Spectrum Disorder (ASD)	2020	Genovese & Butler	Valutata come fonte di studi
	The prevalence of autism spectrum disorder traits and diagnosis in adults and young people with personality disorders: A systematic review	2023	Gillett et al.	Valutata come fonte di studi
	Early diagnostics and early intervention in neurodevelopmental disorders-age-dependent challenges and opportunities	2021	Hadders-Algra	Valutata come fonte di studi
	Autism Spectrum Disorder: A Review	2023	Hirota & King	Valutata come fonte di studi
	Challenges surrounding the diagnosis of autism in children	2021	Hus & Segal	Valutata come fonte di studi
	Screening for autistic spectrum disorder in early childhood	2021	Jullien	Valutata come fonte di studi
	Evaluating the Use of Self-reported Measures in Autistic Individuals in the Context of Psychiatric Assessment: A Systematic Review	2022	Kim & Lecavalier	Valutata come fonte di studi
	State of the Art of Genetic Testing for Patients With Autism: A Practical Guide for Clinicians	2020	Kreiman & Boles	Valutata come fonte di studi
	Systematic Review and Meta-Analysis of the Clinical Utility of the ADOS-2 and the ADI-R in Diagnosing Autism Spectrum Disorders in Children	2021	Lebersfeld et al.	Valutata come fonte di studi
	Screening Tools for Autism Spectrum Disorder in Primary Care: A Systematic Evidence Review	2020	Levy et al.	Valutata come fonte di studi
	A review of screening tools for the identification of autism spectrum disorders and developmental delay in infants and young children: recommendations for use in low- and middle-income countries	2019	Marlow et al.	Valutata come fonte di studi

	Early Detection and Diagnosis of Autism Spectrum Disorder: Why Is It So Difficult?	2020	McCarthy & Frie	Valutata come fonte di studi
	Accuracy of the Childhood Autism Rating Scale: a systematic review and meta-analysis	2019	Moon et al.	Valutata come fonte di studi
	Psychiatric assessment	2020	Muratori et al.	Valutata come fonte di studi
	A thorough presentation of Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS-2)	2022	Papaefstathiou	Valutata come fonte di studi
	Systematic review of level 1 and level 2 screening tools for autism spectrum disorders in toddlers	2020	Petrocchi et al.	Valutata come fonte di studi
	Update in diagnosis and early intervention of Autistic Spectrum Disorder	2019	Rojas et al.	Valutata come fonte di studi
	Toddler Screening for Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy	2019	Sanchez-Garcia et al.	Valutata come fonte di studi
	Evaluating psychometric properties of common ASD identification tools	2022	Schmidt	Valutata come fonte di studi
	The Role of Diagnostic Instruments in Dual and Differential Diagnosis in Autism Spectrum Disorder Across the Lifespan	2020	Shulman et al.	Valutata come fonte di studi
	Deconstructing Diagnosis: Four Commentaries on a Diagnostic Tool to Assess Individuals for Autism Spectrum Disorders	2019	Timimi et al.	Valutata come fonte di studi
	The Early Screening for Autism and Communication Disorders: Field-testing an autism-specific screening tool for children 12 to 36 months of age	2021	Wetherby et al.	Valutata come fonte di studi

Nota metodologica

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. 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 (come fascia di età, capacità intellettive, capacità linguistiche), dettagli relativi a test indice (come la soglia utilizzata per definire la positività), test di riferimento (come l'utilizzo di un panel multidisciplinare per definire la diagnosi), misure degli esiti di interesse (come VP, FP, FN, VN). I dati sono stati analizzati utilizzando i software RevMan 5.3 (Review Manager [Computer program]. Version 5.3.

Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014) e STATA 14 (StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP). Le stime complessive di sensibilità e specificità di ciascun test indice, con relativi intervalli di confidenza al 95%, sono state ottenute applicando il modello bivariato proposto da Reitsma (Reitsma et al. 2005). L'eterogeneità tra gli studi è stata valutata attraverso l'ispezione visiva dei forest plots di sensibilità e specificità. Due revisori indipendenti hanno valutato il rischio di distorsione (bias) negli studi inclusi utilizzando lo strumento QUADAS-2 (Whiting et al. 2011). Sono stati valutati i seguenti domini (e quesiti guida):

Patient selection

1. Was a consecutive or random sample of patients enrolled?
2. Was a case-control design avoided?
3. Did the study avoid inappropriate exclusions?

Concerns regarding applicability

Index test

4. Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?
5. If a threshold was used, was it pre-specified?

Concerns regarding applicability

Reference standard

6. Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?
7. Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index tests?

Concerns regarding applicability

Flow and timing

8. Did all patients receive the same reference standard?

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 e le valutazioni sull'applicabilità. 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 di distorsioni legate alla pubblicazione. In accordo con l'approccio GRADE, sono stati assegnati quattro livelli di certezza nelle prove: alto, moderato, basso, molto basso.
Due autori hanno applicato l'approccio GRADE alla valutazione della certezza delle prove per i risultati considerati critici o importanti dal Panel della Linea Guida.

Bibliografia

- Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AWS, Scholten RJPM, Bossuyt PM, and Zwinderman AH. 2005. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology* 58: 982–990
- Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JAC, and Bossuyt PMM. 2011. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Annals of Internal Medicine* 155 (8):529–536

ADI-R

Evidence to Decision Framework

Per la diagnosi di disturbo dello spettro autistico (ASD) (sintomi nucleari) in bambini e adolescenti con sospetto ASD bisognerebbe utilizzare Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R), in aggiunta all'osservazione e al colloquio clinico (OCC)?	
POPOLAZIONE:	Bambini e adolescenti con sospetto ASD
INDEX TEST:	ADI-R e osservazione e colloquio clinico (OCC)
REFERENCE TEST:	OCC solamente
SETTING:	Ambulatoriale e Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Sistema Sanitario Nazionale
BACKGROUND:	Linee Guida ISS trattamento e diagnosi ASD in bambini ed adolescenti
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Arduino Maurizio, Bellosio Cristina, Biasci Sandra, Buono Serafino, Cappa Corrado, Cordò Concetta, Di Tommaso Emanuela, Duff Clelia Maria, Felici Claudia, Massagli Angelo, Molteni Massimo, Nardocci Francesco, Reali Laura, Schunemann Holger, Tancredi Raffaella, Venturini Lorella. Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: Nessuno Membri assenti: Valeri Giovanni, Zuddas Alessandro Tutti i membri hanno approvato la formulazione del testo della raccomandazione sottoposta a consultazione pubblica, revisione esterna e la formulazione finale del testo della raccomandazione.

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Si veda **Premessa** e capitolo **Strumenti strutturati e standardizzati di supporto alla diagnosi diretti al genitore** della sezione **INTERVENTI DIAGNOSTICI** della Linea Guida	

Accuratezza del test

Quanto è accurato il test?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto inaccurato ● Inaccurato ○ Accurato ○ Molto accurato ○ Varia ○ Non so	Test di precisione ADI-R vs OCC ▪ Sensibilità: 0.60 (95% IC: 0.45 a 0.74) ▪ Specificità: 0.84 (95% IC: 0.71 a 0.92) **Bibliografia** ▪ Cox A, Klein K, Charman T, Baird G, Baron-Cohen S, Swettenham J, Drew A, Wheelwright S. Autism spectrum disorders at 20 and 42 months of age: stability of clinical and ADI-R diagnosis. *J Child Psychol Psychiatry*. 1999 Jul;40(5):719-32 ▪ Gray KM, Tonge BJ, Sweeney DJ. Using the Autism Diagnostic Interview-Revised and the Autism Diagnostic Observation Schedule with young children with developmental delay: evaluating diagnostic validity. *J Autism Dev Disord*. 2008 Apr;38(4):657-67 ▪ Matson J, Hess J, Mahan S, Fodstad J. Convergent validity of the Autism Spectrum Disorder-Diagnostic for Children (ASD-DC) and Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R). *Research in Autism Spectrum Disorders*. 1 ottobre 2010;4:741–5 ▪ Oosterling I, Rommelse N, de Jonge M, van der Gaag RJ, Swinkels S, Roos S, Visser J, Buitelaar J. How useful is the Social Communication Questionnaire in toddlers at risk of autism spectrum disorder? *J Child Psychol Psychiatry*. 2010 Nov;51(11):1260-8 ▪ Risi S, Lord C, Gotham K, Corsello C, Chrysler C, Szatmari P, Cook EH Jr, Leventhal BL, Pickles A. Combining information from multiple sources in the diagnosis of autism spectrum disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Sep;45(9):1094-1103 ▪ Vanegas SB, Magaña S, Morales M, McNamara E. Clinical Validity of the ADI-R in a US-Based Latino Population. J Autism Dev Disord. 2016 May;46(5):1623-35 ▪ Ventola PE, Kleinman J, Pandey J, Barton M, Allen S, Green J, Robins D, Fein D. Agreement among four diagnostic	

	instruments for autism spectrum disorders in toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2006 Oct;36(7):839-47 ▪ Wiggins LD, Robins DL. Brief report: excluding the ADI-R behavioral domain improves diagnostic agreement in toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2008 May;38(5):972-6	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ● Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so	Si veda **Appendice A** e il capitolo **Caratteristiche degli studi inclusi** **Bibliografia** ▪ Cox A, Klein K, Charman T, Baird G, Baron-Cohen S, Swettenham J, Drew A, Wheelwright S. Autism spectrum disorders at 20 and 42 months of age: stability of clinical and ADI-R diagnosis. *J Child Psychol Psychiatry*. 1999 Jul;40(5):719-32 ▪ Gray KM, Tonge BJ, Sweeney DJ. Using the Autism Diagnostic Interview-Revised and the Autism Diagnostic Observation Schedule with young children with developmental delay: evaluating diagnostic validity. *J Autism Dev Disord*. 2008 Apr;38(4):657-67 ▪ Matson J, Hess J, Mahan S, Fodstad J. Convergent validity of the Autism Spectrum Disorder-Diagnostic for Children (ASD-DC) and Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R). *Research in Autism Spectrum Disorders*. 1 ottobre 2010;4:741–5 ▪ Oosterling I, Rommelse N, de Jonge M, van der Gaag RJ, Swinkels S, Roos S, Visser J, Buitelaar J. How useful is the Social Communication Questionnaire in toddlers at risk of autism spectrum disorder? *J Child Psychol Psychiatry*. 2010 Nov;51(11):1260-8 ▪ Risi S, Lord C, Gotham K, Corsello C, Chrysler C, Szatmari P, Cook EH Jr, Leventhal BL, Pickles A. Combining information from multiple sources in the diagnosis of autism spectrum disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Sep;45(9):1094-1103 ▪ Vanegas SB, Magaña S, Morales M, McNamara E. Clinical Validity of the ADI-R in a US-Based Latino Population. *J Autism Dev Disord*. 2016 May;46(5):1623-35 ▪ Ventola PE, Kleinman J, Pandey J, Barton M, Allen S, Green J, Robins D, Fein D. Agreement among four diagnostic instruments for autism spectrum disorders in toddlers. *J Autism Dev Disord.* 2006 Oct;36(7):839-47	Nel valutare la magnitudine degli effetti desiderabili e indesiderabili legati all'utilizzo degli strumenti strutturati a supporto della diagnosi, il panel si è concentrato non solo sul mero dato statistico ma anche sulle conseguenze che il risultato del test, nella sua accuratezza, ha sul bambino/adolescente e sulla sua corretta gestione. Per garantire un processo decisionale trasparente e minimizzare il rischio di introdurre errore, un sottogruppo di lavoro ha prodotto delle descrizioni per i 4 scenari possibili che seguono un processo diagnostico: vero positivo, vero negativo, falso positivo, falso negativo. Tali descrizioni sono specifiche della popolazione di bambini e adolescenti con sospetto di ASD e sono state utilizzate come base per la conversazione tra i membri del panel.

	▪ Wiggins LD, Robins DL. Brief report: excluding the ADI-R behavioral domain improves diagnostic agreement in toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2008 May;38(5):972-6	

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so	Si veda **Appendice A** e il capitolo **Caratteristiche degli studi inclusi** **Bibliografia** ▪ Cox A, Klein K, Charman T, Baird G, Baron-Cohen S, Swettenham J, Drew A, Wheelwright S. Autism spectrum disorders at 20 and 42 months of age: stability of clinical and ADI-R diagnosis. *J Child Psychol Psychiatry*. 1999 Jul;40(5):719-32 ▪ Gray KM, Tonge BJ, Sweeney DJ. Using the Autism Diagnostic Interview-Revised and the Autism Diagnostic Observation Schedule with young children with developmental delay: evaluating diagnostic validity. *J Autism Dev Disord*. 2008 Apr;38(4):657-67 ▪ Matson J, Hess J, Mahan S, Fodstad J. Convergent validity of the Autism Spectrum Disorder-Diagnostic for Children (ASD-DC) and Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R). *Research in Autism Spectrum Disorders*. 1 ottobre 2010;4:741–5 ▪ Oosterling I, Rommelse N, de Jonge M, van der Gaag RJ, Swinkels S, Roos S, Visser J, Buitelaar J. How useful is the Social Communication Questionnaire in toddlers at risk of autism spectrum disorder? *J Child Psychol Psychiatry*. 2010 Nov;51(11):1260-8 ▪ Risi S, Lord C, Gotham K, Corsello C, Chrysler C, Szatmari P, Cook EH Jr, Leventhal BL, Pickles A. Combining information from multiple sources in the diagnosis of autism spectrum disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Sep;45(9):1094-1103 ▪ Vanegas SB, Magaña S, Morales M, McNamara E. Clinical Validity of the ADI-R in a US-Based Latino Population. *J Autism Dev Disord*. 2016 May;46(5):1623-35 ▪ Ventola PE, Kleinman J, Pandey J, Barton M, Allen S, Green J, Robins D, Fein D. Agreement among four diagnostic instruments for autism spectrum disorders in toddlers. *J Autism Dev Disord.* 2006 Oct;36(7):839-47 ▪ Wiggins LD, Robins DL. Brief report: excluding the ADI-R behavioral domain improves diagnostic agreement in toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2008 May;38(5):972-6	

Qualità delle prove relative all'accuratezza diagnostica Qual è la qualità complessiva delle prove relative all'accuratezza diagnostica?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Si veda **Appendice B**	
Qualità delle prove relative agli effetti del test Qual è la qualità complessiva delle prove relative a qualsiasi beneficio diretto critico o importante, effetto avverso o peso (burden) del test?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso		
Qualità delle prove relative agli effetti della gestione Qual è la qualità delle prove relative agli effetti della gestione derivante dai risultati del test?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ●Nessuno studio incluso		
Qualità delle prove relative al legame tra risultati del test e la gestione che ne consegue Quanto certo è il legame tra i risultati del test e le decisioni sulla gestione?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ●Nessuno studio incluso		

Qualità delle prove relative agli effetti

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti del test?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso		Considerata l'assenza di prove per i precedenti criteri del framework EtD, il panel ha deciso di basare il giudizio sulla qualità complessiva delle prove relative agli effetti del test su quello sulla qualità delle prove relative all'accuratezza diagnostica.

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante	Sono stati trovati tre studi che hanno valutato la soddisfazione di genitori/insegnanti riguardo al percorso diagnostico di bambini con sospetto ASD. **Kerrell e collaboratori (2001):** valutare: a) l'esperienza personale dei genitori di bambini con sospetto di disturbo dello spettro autistico in un ambulatorio diagnostico; b) la soddisfazione dei genitori rispetto al *team* di valutazione multidisciplinare presente nell'ambulatorio diagnostico. I risultati indicano che molti genitori sono insoddisfatti dell'esperienza ambulatoriale, ciononostante vogliono continuare ad essere presenti agli appuntamenti e raccomanderebbero l'ambulatorio a chi richiedesse tale servizio. **Andersson e collaboratori (2014):** I partecipanti erano genitori e insegnanti di 34 bambini in età prescolare con sospetto di ASD (26 ragazzi e 8 ragazze con età media di 37 mesi) selezionati da una popolazione generale. Molti dei genitori e degli insegnanti avevano avuto il loro primo sospetto riguardo	Il panel ha giudicato che probabilmente non vi sia incertezza o variabilità nel valore che viene attribuito agli esiti principali.

	lo sviluppo del bambino prima dei due anni di età. In generale, i genitori e gli insegnanti sono soddisfatti del processo diagnostico e non sono pentiti di aver partecipato a tale processo. **Ben Amor e collaboratori (2016):** il dipartimento di Psichiatria del Bambino e dell'Adolescente dell'Ospedale di Razi ha sviluppato un'unità di valutazione dei disturbi dello spettro autistico con regole diagnostiche e terapeutiche. Lo scopo dello studio è esaminare l'operatività dell'unità e la percezione dei genitori riguardo il servizio erogato da tale unità. I genitori più soddisfatti sono risultati essere quelli dei bambini senza diagnosi dei seguenti disturbi: disabilità intellettiva (p=0,02), comportamento aggressivo (p=0,04), disturbi affettivi (p=0,01) e disturbi correlati al sonno (p=0,03). Il tasso di soddisfazione totale è stato del 63 %. Molti genitori (84,6%) hanno valutavano positivamente l'esame del profilo psico-educativo, il 75% ha apprezzato l'esame neurologico e le fasi finali del report, il 55,8% ha apprezzato la fase relativa alla nuova versione del colloquio per la diagnosi di autismo e il 42,3% la valutazione genetica. **Bibliografia** • Ben Amor A, Halayem S, Touati M, Belhadj A, Gouider R, Mrad R, Bouden A. Parental satisfaction of an assessment unit for autistic spectrum disorders. *Tunis Med*. 2016 Jun;94(6):167-172 • Andersson GW, Miniscalco C, Gillberg C. Preschoolers assessed for autism: parent and teacher experiences of the diagnostic process. *Res Dev Disabil*. 2014 Dec;35(12):3392-402 • Kerrell H. Service evaluation of an autism diagnostic clinic for children. *Nurs Stand*. 2001 Jun 6-12;15(38):33-7 • Andersson GW, Miniscalco C, Gillberg C. Preschoolers assessed for autism: parent and teacher experiences of the diagnostic process. *Res Dev Disabil*. 2014 Dec;35(12):3392-402	

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ● Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore		

né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so		

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Costi elevati ○ Costi moderati ● Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so	Vedi report valutazione economica	Il panel ha osservato che le risorse necessarie sono legate principalmente al costo di acquisizione e di somministrazione del singolo test. Pertanto, l'entità delle risorse necessarie dipende dal numero annuale di somministrazioni del test in un singolo centro. Tenuta in considerazione l'esistenza di variabilità nel numero di test che vengono somministrati annualmente nei vari centri, il panel ha richiesto che la valutazione economica venisse condotta prendendo in considerazione i casi base di 10, 100 e 1000 test annui. Il panel ha esaminato i risultati della valutazione economica e osservato che in tutti e tre gli scenari i costi siano da ritenersi irrilevanti.

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○Nessuno studio incluso		Per questo criterio non è stata effettuata una valutazione formale della qualità delle prove; pertanto, non è stato formulato alcun giudizio.

Costo-efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso		

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ● Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so		I genitori di lingua straniera potrebbero avere delle difficoltà ad utilizzare questo strumento.

Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali Stakeholder?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so		Genitori: accettabile perché favorisce il coinvolgimento dei genitori Operatori sanitari: meno accettabile per via dei tempi necessari per il suo utilizzo e la sua scarsa accuratezza.

Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so		

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
ACCURATEZZA DEL TEST	Molto inaccurato	**Inaccurato**	Accurato	Molto accurato		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	**Piccoli**	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	**Grandi**	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALL'ACCURATEZZA DIAGNOSTICA	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE AGLI EFFETTI DEL TEST	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE AGLI EFFETTI DELLA GESTIONE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE AL LEGAME TRA I RISULTATI DEL TEST E LA GESTIONE CHE NE CONSEGUE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE AGLI EFFETTI	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	**Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità**	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	**Probabilmente a favore del confronto**	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	**Costi e risparmi irrilevanti**	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	**Nessuno studio incluso**

	GIUDIZI						
EQUITA'	Riduce l'equità	**Probabilmente riduce l'equità**	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	**Raccomandazione condizionata contro l'intervento**	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	●	○	○	○

APPENDICE A

È stata utilizzata una pre-test probability del 69% (mediana delle mediane di prevalenza osservate)

APPENDICE B

Esito	Disegno dello studio	Test accuracy CoE	Effetto per 1000 pazienti / anno per la probabilità pre-test di 43%	Effetto per 1000 pazienti / anno per la probabilità pre-test di 69%	Effetto per 1000 pazienti / anno per la probabilità pre-test di 80%
Veri positivi	studio trasversale (studio di coorte)	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b,c]	258 (202 a 318)	414 (324 a 511)	480 (376 a 592)
Falsi negativi			172 (112 a 228)	276 (1794 a 366)	320 (208 a 424)
Veri negativi	studio trasversale (studio di coorte)	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,c,d]	479 (405 a 524)	260 (220 a 285)	168 (142 a 184)
Falsi positivi			91 (46a 165)	50 (25 a 90)	32 (16 a 58)

Spiegazioni

a. Per tutti gli studi ci sono dubbi riguardo alla indipendenza della somministrazione del test indice e del reference standard test
b. Gli intervalli di confidenza per le sensibilità dei vari studi non sono sovrapposti
c. Intervallo di confidenza del summary point molto ampio
d. Gli intervalli di confidenza per le specificità dei vari studi non sono sovrapposti

Tabella GRADE delle evidenze

Sensibilità	0.60 (95% IC: 0.47 a 0.74)
Specificità	0.84 (95% IC: 0.71 a 0.92)

Prevalenza	43%	69%	80%

Esito	№ degli studi (№ di partecipanti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Probabilità pre-test di 43%	Probabilità pre-test di 69%	Probabilità pre-test di 80%	
Veri positivi (con i sintomi core dell'ASD)	8 studi 1053 pazienti[1,2,3,4,5,6,7,8]	studio trasversale (studio di coorte)	serio[a]	non importante	serio[b]	serio[c]	nessuno	258 (202 a 318)	414 (324 a 511)	480 (376 a 592)	⊕◯◯◯ Molto bassa
Falsi negativi (erroneamente classificati come non ASD)								172 (112 a 228)	276 (179 a 366)	320 (208 a 424)	
Veri negativi (senza i sintomi core dell'ASD)	8 studi 1053 pazienti[1,2,3,4,5,6,7,8]	studio trasversale (studio di coorte)	serio[a]	non importante	serio[d]	serio[c]	nessuno	479 (405 a 524)	260 (220 a 285)	168 (142 a 184)	⊕◯◯◯ Molto bassa
Falsi positivi (classificati erroneamente come aventi i sintomi core dell'ASD)								91 (46 a 165)	50 (25 a 90)	32 (16 a 58)	

Spiegazioni

a. Per tutti gli studi ci sono dubbi riguardo alla indipendenza della somministrazione del test indice e del reference standard test
b. Gli intervalli di confidenza per le sensibilità dei vari studi non sono sovrapposti
c. Intervallo di confidenza del summary point molto ampio
d. Gli intervalli di confidenza per le specificità dei vari studi non sono sovrapposti

Bibliografia

1. Cox A, Klein K, Charman T, Baird G, Baron-Cohen S, Swettenham J, Drew A, Wheelwright S. Autism spectrum disorders at 20 and 42 months of age: stability of clinical and ADI-R diagnosis. *J Child Psychol Psychiatry*. 1999 Jul;40(5):719-32
2. Gray KM, Tonge BJ, Sweeney DJ. Using the Autism Diagnostic Interview-Revised and the Autism Diagnostic Observation Schedule with young children with developmental delay: evaluating diagnostic validity. *J Autism Dev Disord*. 2008 Apr;38(4):657-67

3. Matson J, Hess J, Mahan S, Fodstad J. Convergent validity of the Autism Spectrum Disorder-Diagnostic for Children (ASD-DC) and Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R). *Research in Autism Spectrum Disorders*. 1 ottobre 2010;4:741–5
4. Oosterling I, Rommelse N, de Jonge M, van der Gaag RJ, Swinkels S, Roos S, Visser J, Buitelaar J. How useful is the Social Communication Questionnaire in toddlers at risk of autism spectrum disorder? *J Child Psychol Psychiatry*. 2010 Nov;51(11):1260-8.
5. Risi S, Lord C, Gotham K, Corsello C, Chrysler C, Szatmari P, Cook EH Jr, Leventhal BL, Pickles A. Combining information from multiple sources in the diagnosis of autism spectrum disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Sep;45(9):1094-1103
6. Vanegas SB, Magaña S, Morales M, McNamara E. Clinical Validity of the ADI-R in a US-Based Latino Population. J Autism Dev Disord. 2016 May;46(5):1623-35
7. Ventola PE, Kleinman J, Pandey J, Barton M, Allen S, Green J, Robins D, Fein D. Agreement among four diagnostic instruments for autism spectrum disorders in toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2006 Oct;36(7):839-47
8. Wiggins LD, Robins DL. Brief report: excluding the ADI-R behavioral domain improves diagnostic agreement in toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2008 May;38(5):972-6

FOREST PLOT e RISCHIO DI BIAS

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Cox 1999 ADI-R	4	0	17	9	0.19 [0.05, 0.42]	1.00 [0.66, 1.00]
Gray 2008 ADI-R	104	15	39	51	0.73 [0.65, 0.80]	0.77 [0.65, 0.87]
Matson 2010 ADI-R	12	0	14	6	0.46 [0.27, 0.67]	1.00 [0.54, 1.00]
Oosterling 2010 ADI-R	106	24	37	41	0.74 [0.66, 0.81]	0.63 [0.50, 0.75]
Risi 2006 ADI-R Cohort A	159	5	68	38	0.70 [0.64, 0.76]	0.88 [0.75, 0.96]
Risi 2006 ADI-R Cohort B	49	5	8	5	0.86 [0.74, 0.94]	0.50 [0.19, 0.81]
Vanegas 2016 ADI-R	20	5	9	16	0.69 [0.49, 0.85]	0.76 [0.53, 0.92]
Ventola 2006 ADI-R	19	3	17	6	0.53 [0.35, 0.70]	0.67 [0.30, 0.93]
Wiggins 2008 ADI-R	24	4	49	65	0.33 [0.22, 0.45]	0.94 [0.86, 0.98]

Summary ROC plot

Sensibilità complessiva (IC 95%): 0.60 (0.45 – 0.74)
Specificità complessiva (IC 95%): 0.84 (0.71 – 0.92)

DISCO

Evidence to Decision Framework

Per la diagnosi di disturbo dello spettro autistico (ASD) (sintomi nucleari) in bambini e adolescenti con sospetto ASD bisognerebbe utilizzare Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders (DISCO) in aggiunta all'osservazione e al colloquio clinico (OCC)?	
POPOLAZIONE:	Bambini e adolescenti con sospetto ASD
INDEX TEST:	DISCO e osservazione e colloquio clinico (OCC)
REFERENCE TEST:	OCC solamente
SETTING:	Ambulatoriale e Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Sistema Sanitario Nazionale
BACKGROUND:	Linee Guida ISS trattamento e diagnosi ASD in bambini e adolescenti
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Arduino Maurizio, Bellosio Cristina, Biasci Sandra, Buono Serafino, Cappa Corrado, Cordò Concetta, Duff Clelia Maria, Felici Claudia, Massagli Angelo, Nardocci Francesco, Reali Laura, Schunemann Holger, Tancredi Raffaella. Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: Nessuno Membri assenti: Valeri Giovanni, Molteni Massimo, Di Tommaso Emanuela, Venturini Lorella, Zuddas Alessandro Tutti i membri hanno approvato la formulazione del testo della raccomandazione sottoposta a consultazione pubblica, revisione esterna e la formulazione finale del testo della raccomandazione.

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Si veda **Premessa** e capitolo **Strumenti strutturati e standardizzati di supporto alla diagnosi diretti al genitore** della sezione **INTERVENTI DIAGNOSTICI** della Linea Guida	

Accuratezza del test

Quanto è accurato il test?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto inaccurato ○ Inaccurato ● Accurato ○ Molto accurato ○ Varia ○ Non so	Test di precisione DISCO vs OCC ▪ Sensibilità: 0.96 (95% IC: 0.87 a 1.00) ▪ Specificità: 0.50 (95% IC: 0.30 a 0.70) **Bibliografia:** • Maljaars J, Noens I, Scholte E, van Berckelaer-Onnes I. Evaluation of the criterion and convergent validity of the Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders in young and low-functioning children. *Autism*. 2012 Sep;16(5):487-97	È stato individuato un unico studio che includeva 78 bambini.

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ○ Piccoli ● Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so	Si veda **Appendice A** e il capitolo **Caratteristiche degli studi inclusi** **Bibliografia:** • Maljaars J, Noens I, Scholte E, van Berckelaer-Onnes I. Evaluation of the criterion and convergent validity of the Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders in young and low-functioning children. *Autism*. 2012 Sep;16(5):487-97	Nel valutare la magnitudine degli effetti desiderabili e indesiderabili legati all'utilizzo degli strumenti strutturati a supporto della diagnosi, il panel si è concentrato non solo sul mero dato statistico ma anche sulle conseguenze che il risultato del test, nella sua accuratezza, ha sul bambino/adolescente e sulla sua

		corretta gestione. Per garantire un processo decisionale trasparente e minimizzare il rischio di introdurre errore, un sottogruppo di lavoro ha prodotto delle descrizioni per i 4 scenari possibili che seguono un processo diagnostico: vero positivo, vero negativo, falso positivo, falso negativo. Tali descrizioni sono specifiche della popolazione di bambini e adolescenti con sospetto di ASD e sono state utilizzate come base per la conversazione tra i membri del panel.

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ● Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so	Si veda **Appendice A** e il capitolo **Caratteristiche degli studi inclusi** **Bibliografia:** ▪ Maljaars J, Noens I, Scholte E, van Berckelaer-Onnes I. Evaluation of the criterion and convergent validity of the Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders in young and low-functioning children. *Autism*. 2012 Sep;16(5):487-97	

Qualità delle prove relative all'accuratezza diagnostica

Qual è la qualità complessiva delle prove relative all'accuratezza diagnostica?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Si veda **Appendice B**	

Qualità delle prove relative agli effetti del test

Qual è la qualità complessiva delle prove relative a qualsiasi beneficio diretto critico o importante, effetto avverso o peso (burden) del test?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso		

Qualità delle prove relative agli effetti della gestione

Qual è la qualità delle prove relative agli effetti della gestione derivante dai risultati del test?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso		

Qualità delle prove relative al legame tra risultati del test e la gestione che ne consegue

Quanto certo è il legame tra i risultati del test e le decisioni sulla gestione?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso		

Qualità delle prove relative agli effetti Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti del test?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso		Considerata l'assenza di prove per i precedenti criteri del framework EtD, il panel ha deciso di basare il giudizio sulla qualità complessiva delle prove relative agli effetti del test su quello sulla qualità delle prove relative all'accuratezza diagnostica.

Valori C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante	Sono stati trovati tre studi che hanno valutato la soddisfazione di genitori/insegnanti riguardo al percorso diagnostico di bambini con sospetto ASD. **Kerrell e collaboratori (2001):** valutare: a) l'esperienza personale dei genitori di bambini con sospetto di disturbo dello spettro autistico in un ambulatorio diagnostico; b) la soddisfazione dei genitori rispetto al team di valutazione multidisciplinare presente nell'ambulatorio diagnostico. I risultati indicano che molti genitori sono insoddisfatti dell'esperienza ambulatoriale, ciononostante vogliono continuare ad essere presenti agli appuntamenti e raccomanderebbero l'ambulatorio a chi richiedesse tale servizio. **Andersson e collaboratori (2014):** I partecipanti erano genitori e insegnanti di 34 bambini in età prescolare con sospetto di ASD (26 ragazzi e 8 ragazze con età media di 37 mesi) selezionati da una popolazione generale. Molti dei genitori e degli insegnanti avevano avuto il loro primo sospetto riguardo lo sviluppo del bambino prima dei due anni di età. In generale, i genitori e gli insegnanti sono soddisfatti del processo diagnostico e non sono pentiti di aver partecipato a tale processo.	Il panel ha giudicato che probabilmente non vi sia incertezza o variabilità nel valore che viene attribuito agli esiti principali.

	Ben Amor e collaboratori (2016): il dipartimento di Psichiatria del Bambino e dell'Adolescente dell'Ospedale di Razi ha sviluppato un'unità di valutazione dei disturbi dello spettro autistico con regole diagnostiche e terapeutiche. Lo scopo dello studio è esaminare l'operatività dell'unità e la percezione dei genitori riguardo il servizio erogato da tale unità. I genitori più soddisfatti sono risultati essere quelli dei bambini senza diagnosi dei seguenti disturbi: disabilità intellettiva (p=0.02), comportamento aggressivo (p=0.04), disturbi affettivi (p=0.01) e disturbi correlati al sonno (p=0.03). **Bibliografia** • Ben Amor A, Halayem S, Touati M, Belhadj A, Gouider R, Mrad R, Bouden A. Parental satisfaction of an assessment unit for autistic spectrum disorders. *Tunis Med*. 2016 Jun;94(6):167-172 • Andersson GW, Miniscalco C, Gillberg C. Preschoolers assessed for autism: parent and teacher experiences of the diagnostic process. *Res Dev Disabil*. 2014 Dec;35(12):3392-402 • Kerrell H. Service evaluation of an autism diagnostic clinic for children. *Nurs Stand*. 2001 Jun 6-12;15(38):33-7	

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ● Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so		

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ Costi elevati ○ Costi moderati ● Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so	Vedi report valutazione economica	Il panel ha osservato che le risorse necessarie sono legate principalmente al costo di acquisizione e di somministrazione del singolo test. Pertanto, l'entità delle risorse necessarie dipende dal numero annuale di somministrazioni del test in un singolo centro. Tenuta in considerazione l'esistenza di variabilità nel numero di test che vengono somministrati annualmente nei vari centri, il panel ha richiesto che la valutazione economica venisse condotta prendendo in considerazione i casi base di 10, 100 e 1000 test annui. Il panel ha esaminato i risultati della valutazione economica e osservato che in tutti e tre gli scenari i costi siano da ritenersi irrilevanti.
Qualità delle prove relative alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Si veda report analisi economica	Per questo criterio non è stata effettuata una valutazione formale della qualità delle prove; pertanto, non è stato formulato alcun giudizio.

Costo-efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso	Si veda report analisi economica	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ● Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so		I genitori di lingua straniera potrebbero avere delle difficoltà ad utilizzare questo strumento.

Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ● Probabilmente no ○Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so		Non è disponibile la traduzione italiana.
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ● Probabilmente no ○ Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so		Non è tradotto in italiano.

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
ACCURATEZZA DEL TEST	Molto inaccurato	Inaccurato	**Accurato**	Molto accurato		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	**Moderati**	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	**Moderati**	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALL'ACCURATEZZA DIAGNOSTICA	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE AGLI EFFETTI DEL TEST	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE AGLI EFFETTI DELLA GESTIONE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE AL LEGAME TRA I RISULTATI DEL TEST E LA GESTIONE CHE NE CONSEGUE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE AGLI EFFETTI	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	**Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità**	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	**Non è favorevole né al confronto né all'intervento**	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	**Costi e risparmi irrilevanti**	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso

	GIUDIZI						
ALLE RISORSE NECESSARIE							
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	**Nessuno studio incluso**
EQUITA'	Riduce l'equità	**Probabilmente riduce l'equità**	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	**Probabilmente no**	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	**Probabilmente no**	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	**Raccomandazione condizionata contro l'intervento**	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	•	○	○	○

APPENDICE A

È stata utilizzata una pre-test probability del 69% (mediana delle mediane di prevalenza osservate)

APPENDICE B

Esito	Disegno dello studio	Test accuracy CoE	Effetto per 1000 pazienti / anno per la probabilità pre-test di 43%	Effetto per 1000 pazienti / anno per la probabilità pre-test di 69%	Effetto per 1000 pazienti / anno per la probabilità pre-test di 80%
Veri positivi	Studio caso controllo	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b]	413 (374 a 430)	662 (600 a 690)	768 (696 a 800)
Falsi negativi			17 (0 a 56)	28 (0 a 90)	32 (0 a 104)
Veri negativi	Studio caso controllo	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b]	285 (171 a 399)	155 (93 a 217)	100 (60 a 140)
Falsi positivi			285 (171 a 399)	155 (93 a 217)	100 (60 a 140)

Spiegazioni

a. Non è chiaro il metodo di selezione dei bambini
b. Un solo studio incluso, pochi partecipanti

Tabella GRADE delle evidenze

Sensibilità	0.96 (95% IC: 0.87 a 1.00)	Prevalenza	43%	69%	80%
Specificità	0.50 (95% IC: 0.30 a 0.70)				

Esito	№ degli studi (№ di partecipanti)	Disegno dello studio	Valutazione della qualità					Effetto per 1,000 pazienti			Qualità delle prove dell' accuratezza del test
			Rischio di distorsione	Mancanza di applicabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Probabilità pre-test di 43%	Probabilità pre-test di 69%	Probabilità pre-test di 80%	
Veri positivi (con i sintomi core dell'ASD)	1 studi 78 pazienti [1]	Studio caso controllo	serio [a]	non importante	non importante	molto serio [b]	nessuno	413 (374 a 430)	662 (600 a 690)	768 (696 a 800)	⊕○○○ Molto Bassa
Falsi negativi (erroneamente classificati come non ASD)								17 (0 a 56)	28 (0 a 90)	32 (0 a 104)	
Veri negativi (senza i sintomi core dell'ASD)	1 studio 78 pazienti [1]	Studio caso controllo	serio [a]	non importante	non importante	molto serio [b]	nessuno	285 (171 a 399)	155 (93 a 217)	100 (60 a 140)	⊕○○○ Molto bassa
Falsi positivi (classificati erroneamente come aventi i sintomi core dell'ASD)								285 (171 a 399)	155 (93 a 217)	100 (60 a 140)	

Spiegazioni

a. Non è chiaro il metodo di selezione dei bambini
b. Un solo studio incluso, pochi pazienti

Bibliografia

1. Maljaars J, Noens I, Scholte E, van Berckelaer-Onnes I. Evaluation of the criterion and convergent validity of the Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders in young and low-functioning children. *Autism*. 2012 Sep;16(5):487-97

FOREST PLOT e RISCHIO DI BIAS

CASD

Evidence to Decision Framework

Per la diagnosi di disturbo dello spettro autistico (ASD) (sintomi nucleari) in bambini e adolescenti con sospetto ASD bisognerebbe utilizzare Checklist for Autism Spectrum Disorder (CASD) in aggiunta all'osservazione e al colloquio clinico (OCC)?	
POPOLAZIONE:	Bambini e adolescenti con sospetto ASD
INDEX TEST:	CASD e osservazione e colloquio clinico (OCC)
REFERENCE TEST:	OCC solamente
SETTING:	Ambulatoriale e Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Sistema Sanitario Nazionale
BACKGROUND:	Linee Guida ISS trattamento e diagnosi ASD in bambini ed adolescenti
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Arduino Maurizio, Bellosio Cristina, Biasci Sandra, Buono Serafino, Cappa Corrado, Cordò Concetta, Duff Clelia Maria, Felici Claudia, Massagli Angelo, Nardocci Francesco, Reali Laura, Schunemann Holger, Tancredi Raffaella. Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: Nessuno Membri assenti: Valeri Giovanni, Molteni Massimo, Di Tommaso Emanuela, Venturini Lorella, Zuddas Alessandro Tutti i membri hanno approvato la formulazione del testo della raccomandazione sottoposta a consultazione pubblica, revisione esterna e la formulazione finale del testo della raccomandazione.

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si	Si veda **Premessa** e capitolo **Strumenti strutturati e standardizzati di supporto alla diagnosi diretti al genitore** della sezione **INTERVENTI DIAGNOSTICI** della Linea Guida	

○ Varia ○ Non so		

Accuratezza del test

Quanto è accurato il test?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto inaccurato ○ Inaccurato ○ Accurato ● Molto accurato ○ Varia ○ Non so	Test di precisione CASD vs OCC ▪ Sensibilità: 0.91 (95% IC: 0.59 a 1.00) e 1.00 (95% IC: 0.96 a 1.00) ▪ Specificità: 0.98 (95% IC: 0.88 a 1.00) e 1.00 (95% IC: 0.82 a 1.00) **Bibliografia:** • Mayes SD, Calhoun SL, Murray MJ, Pearl A, Black A, Tierney CD. Final DSM-5 under-identifies mild Autism Spectrum Disorder: Agreement between the DSM-5, CARS, CASD, and clinical diagnoses. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 1 febbraio 2014;8(2):68–73 • Tierney C, Mayes S, Lohs SR, Black A, Gisin E, Veglia M. How Valid Is the Checklist for Autism Spectrum Disorder When a Child Has Apraxia of Speech? *J Dev Behav Pediatr*. 2015 Oct;36(8):569-74	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ● Grandi ○ Variano ○ Non so	Si veda **Appendice A** e il capitolo **Caratteristiche degli studi inclusi** **Bibliografia:** • Mayes SD, Calhoun SL, Murray MJ, Pearl A, Black A, Tierney CD. Final DSM-5 under-identifies mild Autism Spectrum Disorder: Agreement between the DSM-5, CARS, CASD, and clinical diagnoses. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 1 febbraio 2014;8(2):68–73 • Tierney C, Mayes S, Lohs SR, Black A, Gisin E, Veglia M. How Valid Is the Checklist for Autism Spectrum Disorder When a Child Has Apraxia of Speech? *J Dev Behav Pediatr*. 2015 Oct;36(8):569-74	Nel valutare la magnitudine degli effetti desiderabili e indesiderabili legati all'utilizzo degli strumenti strutturati a supporto della diagnosi, il panel si è concentrato non solo sul mero dato statistico ma anche sulle conseguenze che il risultato del test, nella sua accuratezza, ha sul bambino/adolescente e sulla sua

		corretta gestione. Per garantire un processo decisionale trasparente e minimizzare il rischio di introdurre errore, un sottogruppo di lavoro ha prodotto delle descrizioni per i 4 scenari possibili che seguono un processo diagnostico: vero positivo, vero negativo, falso positivo, falso negativo. Tali descrizioni sono specifiche della popolazione di bambini e adolescenti con sospetto di ASD e sono state utilizzate come base per la conversazione tra i membri del panel.

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ● Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so	Si veda **Appendice A** e il capitolo **Caratteristiche degli studi inclusi** **Bibliografia** • Mayes SD, Calhoun SL, Murray MJ, Pearl A, Black A, Tierney CD. Final DSM-5 under-identifies mild Autism Spectrum Disorder: Agreement between the DSM-5, CARS, CASD, and clinical diagnoses. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 1 febbraio 2014;8(2):68–73 • Tierney C, Mayes S, Lohs SR, Black A, Gisin E, Veglia M. How Valid Is the Checklist for Autism Spectrum Disorder When a Child Has Apraxia of Speech? *J Dev Behav Pediatr*. 2015 Oct;36(8):569-74	

Qualità delle prove relative all'accuratezza diagnostica Qual è la qualità complessiva delle prove relative all'accuratezza diagnostica?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Si veda **Appendice B**	

Qualità delle prove relative agli effetti del test Qual è la qualità complessiva delle prove relative a qualsiasi beneficio diretto critico o importante, effetto avverso o peso (burden) del test?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso		

Qualità delle prove relative agli effetti della gestione Qual è la qualità delle prove relative agli effetti della gestione derivante dai risultati del test?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso		

Qualità delle prove relative al legame tra risultati del test e la gestione che ne consegue Quanto certo è il legame tra i risultati del test e le decisioni sulla gestione?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta		

● Nessuno studio incluso		

Qualità delle prove relative agli effetti

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti del test?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso		Considerata l'assenza di prove per i precedenti criteri del framework EtD, il panel ha deciso di basare il giudizio sulla qualità complessiva delle prove relative agli effetti del test su quello sulla qualità delle prove relative all'accuratezza diagnostica.

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante	Sono stati trovati tre studi che hanno valutato la soddisfazione di genitori/insegnanti riguardo al percorso diagnostico di bambini con sospetto ASD. **Kerrell e collaboratori (2001):** valutare: a) l'esperienza personale dei genitori di bambini con sospetto di disturbo dello spettro autistico in un ambulatorio diagnostico; b) la soddisfazione dei genitori rispetto al team di valutazione multidisciplinare presente nell'ambulatorio diagnostico. I risultati indicano che molti genitori sono insoddisfatti dell'esperienza ambulatoriale, ciononostante vogliono continuare ad essere presenti agli appuntamenti e raccomanderebbero l'ambulatorio a chi richiedesse tale servizio. **Andersson e collaboratori (2014):** I partecipanti erano genitori e insegnanti di 34 bambini in età prescolare con sospetto di ASD (26 ragazzi e 8 ragazze con età media di 37 mesi) selezionati da una popolazione generale. Molti dei genitori e degli insegnanti avevano avuto il loro primo sospetto riguardo lo sviluppo del bambino prima dei due anni di età. In generale, i genitori e gli insegnanti sono	Il panel ha giudicato che probabilmente non vi sia incertezza o variabilità nel valore che viene attribuito agli esiti principali.

	soddisfatti del processo diagnostico e non sono pentiti di aver partecipato a tale processo. **Ben Amor e collaboratori (2016): i**l dipartimento di Psichiatria del Bambino e dell'Adolescente dell'Ospedale di Razi ha sviluppato un'unità di valutazione dei disturbi dello spettro autistico con regole diagnostiche e terapeutiche. Lo scopo dello studio è esaminare l'operatività dell'unità e la percezione dei genitori riguardo il servizio erogato da tale unità. I genitori più soddisfatti sono risultati essere quelli dei bambini senza diagnosi dei seguenti disturbi: disabilità intellettiva (p=0.02), comportamento aggressivo (p=0.04), disturbi affettivi (p=0.01) e disturbi correlati al sonno (p=0.03). **Bibliografia** • Ben Amor A, Halayem S, Touati M, Belhadj A, Gouider R, Mrad R, Bouden A. Parental satisfaction of an assessment unit for autistic spectrum disorders. *Tunis Med*. 2016 Jun;94(6):167-172 • Andersson GW, Miniscalco C, Gillberg C. Preschoolers assessed for autism: parent and teacher experiences of the diagnostic process. Res Dev Disabil. 2014 Dec;35(12):3392-402. • Kerrell H. Service evaluation of an autism diagnostic clinic for children. *Nurs Stand*. 2001 Jun 6-12;15(38):33-7	
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ E' in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so		
Risorse necessarie Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

○ Costi elevati ○ Costi moderati ● Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so	Vedi report valutazione economica	Il panel ha osservato che le risorse necessarie sono legate principalmente al costo di acquisizione e di somministrazione del singolo test. Pertanto, l'entità delle risorse necessarie dipende dal numero annuale di somministrazioni del test in un singolo centro. Tenuta in considerazione l'esistenza di variabilità nel numero di test che vengono somministrati annualmente nei vari centri, il panel ha richiesto che la valutazione economica venisse condotta prendendo in considerazione i casi base di 10, 100 e 1000 test annui. Il panel ha esaminato i risultati della valutazione economica e osservato che in tutti e tre gli scenari i costi siano da ritenersi irrilevanti.
Qualità delle prove relative alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Vedi report valutazione economica.	Per questo criterio non è stata effettuata una valutazione formale della qualità delle prove; pertanto, non è stato formulato alcun giudizio.
Costo-efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso	Vedi report valutazione economica.	
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ● Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	Nessuna evidenza	Il test viene compilato dai clinici e quindi non ci dovrebbe essere differenza tra i vari pazienti a cui è somministrato.
Accettabilità		

L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so		
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so		

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
ACCURATEZZA DEL TEST	Molto inaccurato	Inaccurato	Accurato	**Molto accurato**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	**Grandi**		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	**Piccoli**	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALL'ACCURATEZZA DIAGNOSTICA	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE AGLI EFFETTI DEL TEST	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE AGLI EFFETTI DELLA GESTIONE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE AL LEGAME TRA I RISULTATI DEL TEST E LA GESTIONE CHE NE CONSEGUE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE AGLI EFFETTI	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	**Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità**	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	**Costi e risparmi irrilevanti**	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so

	GIUDIZI						
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	**Nessuno studio incluso**
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	**Probabilmente aumenta l'equità**	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so
Fattibilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	**Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento**	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	•	○

APPENDICE A

È stata utilizzata una pre-test probability del 69% (mediana delle mediane di prevalenza osservate)

Risultato del test	Effect per 1,000 patients tested			Numero di partecipanti (studi)
	Prevalenza 43% Tipicamente visto in	Prevalenza 69% Tipicamente visto in	Prevalenza 80% Tipicamente visto in	
Veri positivi (pazienti con i sintomi core dell'ASD)	391 a 430	628 a 690	728 a 800	163 (2)
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da i sintomi core dell'ASD)	0 a 39	0 a 62	0 a 72	
Veri negativi (pazienti senza i sintomi core dell'ASD)	559 a 570	304 a 310	196 a 200	163 (2)
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi i sintomi core dell'ASD)	0 a 11	0 a 6	0 a 4	

APPENDICE B

Esito	Disegno dello studio	Test accuracy CoE	Effetto per 1000 pazienti / anno per la probabilità pre-test di 43%	Effetto per 1000 pazienti / anno per la probabilità pre-test di 69%	Effetto per 1000 pazienti / anno per la probabilità pre-test di 80%
Veri positivi	studio trasversale (studio di coorte)	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b]	391 a 430	628 a 690	728 a 800
Falsi negativi			0 a 39	0 a 62	0 a 72
Veri negativi	studio trasversale (studio di coorte)	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b]	559 a 570	304 a 310	196 a 200
Falsi positivi			0 a 11	0 a 6	0 a 4

Spiegazioni

a. In almeno uno studio (Tierney 2015), i valutatori del reference standard sono a conoscenza dei risultati del test indice
b. Due soli studi inclusi, con pochi partecipanti

Tabella GRADE delle evidenze

Sensibilità	0.91 to 1.00
Specificità	0.98 to 1.00

Prevalenza	43%	69%	80%

Esito	№ degli studi (№ di partecipanti)	Disegno dello studio	Valutazione della qualità					Effetto per 1,000 pazienti			Qualità delle prove dell'accuratezza del test
			Rischio di distorsione	Mancanza di applicabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Probabilità pre-test di 43%	Probabilità pre-test di 69%	Probabilità pre-test di 80%	
Veri positivi (con i sintomi core dell'ASD)	2 studi 163 pazienti [1,2]	cross-sectional (cohort type accuracy study)	serio [a]	non importante	non importante	molto serio [b]	nessuno	391 to 430	628 to 690	728 to 800	⊕◯◯◯ Molto bassa
Falsi negativi (erroneamente classificati come non ASD)								0 to 39	0 to 62	0 to 72	
Veri negativi (senza i sintomi core dell'ASD)	2 studi 163 pazienti [1,2]	cross-sectional (cohort type accuracy study)	serio [a]	non importante	non importante	molto serio [b]	nessuno	559 to 570	304 to 310	196 to 200	⊕◯◯◯ Molto bassa
Falsi positivi (classificati erroneamente come aventi i sintomi core dell'ASD)								0 to 11	0 to 6	0 to 4	

Spiegazioni

a. In almeno uno studio (Tierney 2015), i valutatori del reference standard sono a conoscenza dei risultati del test indice

b. Due soli studi inclusi, con pochi partecipanti

Bibliografia

1. Mayes SD, Calhoun SL, Murray MJ, Pearl A, Black A, Tierney CD. Final DSM-5 under-identifies mild Autism Spectrum Disorder: Agreement between the DSM-5, CARS, CASD, and clinical diagnoses. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 1 febbraio 2014;8(2):68–73
2. Tierney C, Mayes S, Lohs SR, Black A, Gisin E, Veglia M. How Valid Is the Checklist for Autism Spectrum Disorder When a Child Has Apraxia of Speech? *J Dev Behav Pediatr*. 2015 Oct;36(8):569-74

FOREST PLOT e RISCHIO DI BIAS

ASRS

Evidence to Decision Framework

Per la diagnosi di disturbo dello spettro autistico (ASD) (sintomi nucleari) in bambini e adolescenti con sospetto ASD bisognerebbe utilizzare Autism Spectrum Rating Scales (ASRS) in aggiunta all'osservazione e al colloquio clinico (OCC?	
POPOLAZIONE:	Bambini e adolescenti con sospetto ASD
INDEX TEST:	ASRS e osservazione e colloquio clinico (OCC)
REFERENCE TEST:	OCC solamente
SETTING:	Ambulatoriale e Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Sistema Sanitario Nazionale
BACKGROUND:	Linee Guida ISS trattamento e diagnosi ASD in bambini ed adolescenti
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Arduino Maurizio, Bellosio Cristina, Biasci Sandra, Cappa Corrado, Cordò Concetta, Duff Clelia Maria, Felici Claudia, Massagli Angelo, Nardocci Francesco, Reali Laura, Schunemann Holger, Tancredi Raffaella. Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: Nessuno Membri assenti: Valeri Giovanni, Venturini Lorella, Di Tommaso Emanuela, Molteni Massimo, Buono Serafino, Zuddas Alessandro. Tutti i membri hanno approvato la formulazione del testo della raccomandazione sottoposta a consultazione pubblica, revisione esterna e la formulazione finale del testo della raccomandazione.

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente	Si veda **Premessa** e capitolo **Strumenti strutturati e standardizzati di supporto alla diagnosi diretti al genitore** della sezione **INTERVENTI DIAGNOSTICI** della Linea Guida	

si ● Si ○ Varia ○ Non so		

Accuratezza del test

Quanto è accurato il test?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto inaccurato ○ Inaccurato ● Accurato ○ Molto accurato ○ Varia ○ Non so	Test di precisione ASRS vs OCC ▪ Sensibilità: 0.66 (95% IC: 0.58 a 0.72) ▪ Specificità: 0.86 (95% IC: 0.84 a 0.87) **Bibliografia:** ● Zhou H, Li CP, Huang Y, Zou XB, Luo XR, Wu LJ, Zhang L, Xu X, Yan WL, Wang Y. Reliability and validity of the translated Chinese version of Autism Spectrum Rating Scale (2-5 years). *World J Pediatr*. 2019 Feb;15(1):49-56	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ○ Piccoli ● Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so	Si veda **Appendice A** e il capitolo **Caratteristiche degli studi inclusi** **Bibliografia:** ● Zhou H, Li CP, Huang Y, Zou XB, Luo XR, Wu LJ, Zhang L, Xu X, Yan WL, Wang Y. Reliability and validity of the translated Chinese version of Autism Spectrum Rating Scale (2-5 years). *World J Pediatr*. 2019 Feb;15(1):49-56	Nel valutare la magnitudine degli effetti desiderabili e indesiderabili legati all'utilizzo degli strumenti strutturati a supporto della diagnosi, il panel si è concentrato non solo sul mero dato statistico ma anche sulle conseguenze che il risultato del test, nella sua accuratezza, ha sul bambino/adolescente e sulla sua corretta gestione. Per garantire un processo decisionale trasparente e minimizzare il rischio di introdurre errore, un sottogruppo di lavoro ha prodotto delle descrizioni per i 4 scenari

		possibili che seguono un processo diagnostico: vero positivo, vero negativo, falso positivo, falso negativo. Tali descrizioni sono specifiche della popolazione di bambini e adolescenti con sospetto di ASD e sono state utilizzate come base per la conversazione tra i membri del panel.

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so	Si veda **Appendice A** e il capitolo **Caratteristiche degli studi inclusi** **Bibliografia:** • Zhou H, Li CP, Huang Y, Zou XB, Luo XR, Wu LJ, Zhang L, Xu X, Yan WL, Wang Y. Reliability and validity of the translated Chinese version of Autism Spectrum Rating Scale (2-5 years). *World J Pediatr*. 2019 Feb;15(1):49-56	

Qualità delle prove relative all'accuratezza diagnostica

Qual è la qualità complessiva delle prove relative all'accuratezza diagnostica?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso		

Qualità delle prove relative agli effetti del test

Qual è la qualità complessiva delle prove relative a qualsiasi beneficio diretto critico o importante, effetto avverso o peso (burden) del test?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa		

○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso		

Qualità delle prove relative agli effetti della gestione

Qual è la qualità delle prove relative agli effetti della gestione derivante dai risultati del test?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso		

Qualità delle prove relative al legame tra risultati del test e la gestione che ne consegue

Quanto certo è il legame tra i risultati del test e le decisioni sulla gestione?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso		

Qualità delle prove relative agli effetti

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti del test?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso		Considerata l'assenza di prove per i precedenti criteri del framework EtD, il panel ha deciso di basare il giudizio sulla qualità complessiva delle prove relative agli effetti del test su quello sulla qualità delle prove relative all'accuratezza diagnostica.

Valori C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante	Sono stati trovati tre studi che hanno valutato la soddisfazione di genitori/insegnanti riguardo al percorso diagnostico di bambini con sospetto ASD. **Kerrell e collaboratori (2001):** valutare: a) l'esperienza personale dei genitori di bambini con sospetto di disturbo dello spettro autistico in un ambulatorio diagnostico; b) la soddisfazione dei genitori rispetto al team di valutazione multidisciplinare presente nell'ambulatorio diagnostico. I risultati indicano che molti genitori sono insoddisfatti dell'esperienza ambulatoriale, ciononostante vogliono continuare ad essere presenti agli appuntamenti e raccomanderebbero l'ambulatorio a chi richiedesse tale servizio. **Andersson e collaboratori (2014):** I partecipanti erano genitori e insegnanti di 34 bambini in età prescolare con sospetto di ASD (26 ragazzi e 8 ragazze con età media di 37 mesi) selezionati da una popolazione generale. Molti dei genitori e degli insegnanti avevano avuto il loro primo sospetto riguardo lo sviluppo del bambino prima dei due anni di età. In generale, i genitori e gli insegnanti sono soddisfatti del processo diagnostico e non sono pentiti di aver partecipato a tale processo. **Ben Amor e collaboratori (2016): i**l dipartimento di Psichiatria del Bambino e dell'Adolescente dell'Ospedale di Razi ha sviluppato un'unità di valutazione dei disturbi dello spettro autistico con regole diagnostiche e terapeutiche. Lo scopo dello studio è esaminare l'operatività dell'unità e la percezione dei genitori riguardo il servizio erogato da tale unità. I genitori più soddisfatti sono risultati essere quelli dei bambini senza diagnosi dei seguenti disturbi: disabilità intellettiva (p=0.02), comportamento aggressivo (p=0.04), disturbi affettivi (p=0.01) e disturbi correlati al sonno (p=0.03). **Bibliografia** • Ben Amor A, Halayem S, Touati M, Belhadj A, Gouider R, Mrad R, Bouden A. Parental satisfaction of an assessment unit for autistic spectrum disorders. *Tunis Med*. 2016 Jun;94(6):167-172 • Andersson GW, Miniscalco C, Gillberg C. Preschoolers assessed for autism: parent and teacher experiences of the diagnostic process. *Res Dev Disabil*. 2014 Dec;35(12):3392-402 • Kerrell H. Service evaluation of an autism diagnostic clinic for children. *Nurs Stand*. 2001 Jun 6-12;15(38):33-7	Il panel ha giudicato che probabilmente non vi sia incertezza o variabilità nel valore che viene attribuito agli esiti principali.

Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ È in favore del confronto ● Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ E' in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so		

Risorse necessarie Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Costi elevati ○ Costi moderati ● Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so	Vedi report valutazione economica	Il panel ha osservato che le risorse necessarie sono legate principalmente al costo di acquisizione e di somministrazione del singolo test. Pertanto, l'entità delle risorse necessarie dipende dal numero annuale di somministrazioni del test in un singolo centro. Tenuta in considerazione l'esistenza di variabilità nel numero di test che vengono somministrati annualmente nei vari centri, il panel ha richiesto che la valutazione economica venisse condotta prendendo in

		considerazione i casi base di 10, 100 e 1000 test annui. Il panel ha esaminato i risultati della valutazione economica e osservato che in tutti e tre gli scenari i costi siano da ritenersi irrilevanti.

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Vedi report di valutazione economica	Per questo criterio non è stata effettuata una valutazione formale della qualità delle prove; pertanto, non è stato formulato alcun giudizio.

Costo-efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso	Vedi report di valutazione economica	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ Riduce l'equità ● Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so		I genitori di lingua straniera potrebbero avere delle difficoltà ad utilizzare questo strumento.

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so		

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so		

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
ACCURATEZZA DEL TEST	Molto inaccurato	Inaccurato	**Accurato**	Molto accurato		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	**Moderati**	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	**Grandi**	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALL'ACCURATEZZA DIAGNOSTICA	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE AGLI EFFETTI DEL TEST	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE AGLI EFFETTI DELLA GESTIONE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE AL LEGAME TRA I RISULTATI DEL TEST E LA GESTIONE CHE NE CONSEGUE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE AGLI EFFETTI	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	**Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità**	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	**Probabilmente a favore del confronto**	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	**Costi e risparmi irrilevanti**	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso

	GIUDIZI						
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	**Nessuno studio incluso**
EQUITA'	Riduce l'equità	**Probabilmente riduce l'equità**	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	**Raccomandazione condizionata contro l'intervento**	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	●	○	○	○

APPENDICE A

È stata utilizzata una pre-test probability del 69% (mediana delle mediane di prevalenza osservate)

APPENDICE B

Esito	Disegno dello studio	Test accuracy CoE	Effetto per 1000 pazienti / anno per la probabilità pre-test di 43%	Effetto per 1000 pazienti / anno per la probabilità pre-test di 69%	Effetto per 1000 pazienti / anno per la probabilità pre-test di 80%
Veri positivi	Studio caso controllo	⊕◯◯◯ Molto bassa[a]	284 (249 a 310)	455 (400 a 497)	528 (464 a 576)
Falsi negativi			146 (120 a 181)	235 (193 a 290)	272 (224 a 336)
Veri negativi	Studio caso controllo	⊕◯◯◯ Molto bassa[a]	490 (479 a 496)	267 (260 a 270)	172 (168 a 174)
Falsi positivi			80 (74 a 91)	43 (40 a 50)	28 (26 a 32)

Spiegazioni

a. Studio che arruola bambini con diagnosi di ASD e bambini che frequentano l'asilo (senza diagnosi di ASD)

Tabella GRADE delle evidenze

Sensibilità	0.66 (95% IC: 0.58 a 0.72)
Specificità	0.86 (95% IC: 0.84 a 0.87)

Prevalenza	43%	69%	80%

Esito	№ degli studi (№ di partecipanti)	Disegno dello studio	Valutazione della qualità					Effetto per 1,000 pazienti			Qualità delle prove dell'accuratezza del test
			Rischio di distorsione	Mancanza di applicabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Probabilità pre-test di 43%	Probabilità pre-test di 69%	Probabilità pre-test di 80%	
Veri positivi (con i sintomi core dell'ASD)	1 studi 2102 pazienti [1]	Studio caso controllo	serio [a]	molto serio [a]	non importante	non importante	nessuno	284 (249 a 310)	455 (400 a 497)	528 (464 a 576)	⊕◯◯◯ Molto bassa
Falsi negativi (erroneamente classificati come non ASD)								146 (120 a 181)	235 (193 a 290)	272 (224 a 336)	
Veri negativi (senza i sintomi core dell'ASD)	1 studi 2102 pazienti [1]	Studio caso controllo	serio [a]	molto serio [a]	non importante	non importante	nessuno	490 (479 a 496)	267 (260 a 270)	172 (168 a 174)	⊕◯◯◯ Molto bassa
Falsi positivi (classificati erroneamente come aventi i sintomi core dell'ASD)								80 (74 a 91)	43 (40 a 50)	28 (26 a 32)	

Spiegazioni

a. Studio che arruola bambini per cui si sa già che hanno ASD e bambini da kindergarten (senza sospetto di ASD)

Bibliografia

1. Zhou H, Li CP, Huang Y, Zou XB, Luo XR, Wu LJ, Zhang L, Xu X, Yan WL, Wang Y. Reliability and validity of the translated Chinese version of Autism Spectrum Rating Scale (2-5 years). *World J Pediatr*. 2019 Feb;15(1):49-56

FOREST PLOT e RISCHIO DI BIAS

ADOS

Evidence to Decision Framework

Per la diagnosi di disturbo dello spettro autistico (ASD) (sintomi nucleari) in bambini e adolescenti con sospetto ASD bisognerebbe utilizzare Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) in aggiunta all'osservazione e al colloquio clinico (OCC)?	
POPOLAZIONE:	Bambini e adolescenti con sospetto ASD
INDEX TEST:	ADOS-G e osservazione e colloquio clinico (OCC)
REFERENCE TEST:	OCC solamente
SETTING:	Ambulatoriale e Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Sistema Sanitario Nazionale
BACKGROUND:	Linee Guida ISS trattamento e diagnosi ASD in bambini ed adolescenti
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Arduino Maurizio, Bellosio Cristina, Biasci Sandra, Buono Serafino, Cappa Corrado, Cordò Concetta, Di Tommaso Emanuela, Duff Clelia Maria, Felici Claudia, Massagli Angelo, Molteni Massimo, Nardocci Francesco, Reali Laura, Schunemann Holger, Tancredi Raffaella, Valeri Giovanni, Venturini Lorella. Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: nessuno Membri assenti: Zuddas Alessandro Tutti i membri hanno approvato la formulazione del testo della raccomandazione sottoposta a consultazione pubblica, revisione esterna e la formulazione finale del testo della raccomandazione.

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Si veda **Premessa** e capitolo **Strumenti strutturati e standardizzati di supporto alla diagnosi diretti al bambino e adolescente** della sezione **INTERVENTI DIAGNOSTICI** della Linea Guida	

Accuratezza del test

Quanto è accurato il test?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto inaccurato ○ Inaccurato ● Accurato ○ Molto accurato ○ Varia ○ Non so	Test di precisione ADOS vs OCC ▪ Sensibilità: 0.91 (95% IC: 0.87 a 0.94) ▪ Specificità: 0.74 (95% IC: 0.66 a 0.80) **Bibliografia** • Corsello CM, Akshoomoff N, Stahmer AC. Diagnosis of autism spectrum disorders in 2-year-olds: a study of community practice. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013 Feb;54(2):178-85 • Gray KM, Tonge BJ, Sweeney DJ. Using the Autism Diagnostic Interview-Revised and the Autism Diagnostic Observation Schedule with young children with developmental delay: evaluating diagnostic validity. *J Autism Dev Disord*. 2008 Apr;38(4):657-67 • Kim SH, Lord C. Combining information from multiple sources for the diagnosis of autism spectrum disorders for toddlers and young preschoolers from 12 to 47 months of age. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012 Feb;53(2):143-51 • Le Couteur A, Haden G, Hammal D, McConachie H. Diagnosing autism spectrum disorders in pre-school children using two standardised assessment instruments: the ADI-R and the ADOS. *J Autism Dev Disord*. 2008 Feb;38(2):362-72 • Lord C, Risi S, Lambrecht L, Cook EH Jr, Leventhal BL, DiLavore PC, Pickles A, Rutter M. The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord*. 2000 Jun;30(3):205-23 • Maljaars J, Noens I, Scholte E, van Berckelaer-Onnes I. Evaluation of the criterion and convergent validity of the Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders in young and low-functioning children. *Autism.* 2012 Sep;16(5):487-97 • Mazefsky CA, Oswald DP. The discriminative ability and diagnostic utility of the ADOS-G, ADI-R, and GARS for	

	children in a clinical setting. *Autism*. 2006 Nov;10(6):533-49 • Miller LE, Burke JD, Robins DL, Fein DA. Diagnosing Autism Spectrum Disorder in Children with Low Mental Age. *J Autism Dev Disord*. 2019 Mar;49(3):1080-1095 • Molloy CA, Murray DS, Akers R, Mitchell T, Manning-Courtney P. Use of the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) in a clinical setting. *Autism*. 2011 Mar;15(2):143-62. • Oosterling I, Rommelse N, de Jonge M, van der Gaag RJ, Swinkels S, Roos S, Visser J, Buitelaar J. How useful is the Social Communication Questionnaire in toddlers at risk of autism spectrum disorder? *J Child Psychol Psychiatry*. 2010 Nov;51(11):1260-8 • Papanikolaou K, Paliokosta E, Houliaras G, Vgenopoulou S, Giouroukou E, Pehlivanidis A, Tomaras V, Tsiantis I. Using the Autism Diagnostic Interview-Revised and the Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic for the diagnosis of autism spectrum disorders in a Greek sample with a wide range of intellectual abilities. *J Autism Dev Disord*. 2009 Mar;39(3):414-20 • Risi S, Lord C, Gotham K, Corsello C, Chrysler C, Szatmari P, Cook EH Jr, Leventhal BL, Pickles A. Combining information from multiple sources in the diagnosis of autism spectrum disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Sep;45(9):1094-1103 • Ventola PE, Kleinman J, Pandey J, Barton M, Allen S, Green J, Robins D, Fein D. Agreement among four diagnostic instruments for autism spectrum disorders in toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2006 Oct;36(7):839-47 • Wiggins LD, Robins DL. Brief report: excluding the ADI-R behavioral domain improves diagnostic agreement in toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2008 May;38(5):972-6 • Medda JE, Cholemkery H, Freitag CM. Sensitivity and Specificity of the ADOS-2 Algorithm in a Large German Sample. *J Autism Dev Disord*. 2019 Feb;49(2):750-761 • de Bildt A, Sytema S, van Lang ND, Minderaa RB, van Engeland H, de Jonge MV. Evaluation of the ADOS revised algorithm: the applicability in 558 Dutch children and adolescents. *J Autism Dev Disord*. 2009 Sep;39(9):1350-8	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ● Grandi	Si veda **Appendice A** e capitolo **Caratteristiche degli studi inclusi** **Bibliografia**	Nel valutare la magnitudine degli effetti desiderabili e indesiderabili

○ Variano ○ Non lo so	• Corsello CM, Akshoomoff N, Stahmer AC. Diagnosis of autism spectrum disorders in 2-year-olds: a study of community practice. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013 Feb;54(2):178-85 • Gray KM, Tonge BJ, Sweeney DJ. Using the Autism Diagnostic Interview-Revised and the Autism Diagnostic Observation Schedule with young children with developmental delay: evaluating diagnostic validity. *J Autism Dev Disord*. 2008 Apr;38(4):657-67 • Kim SH, Lord C. Combining information from multiple sources for the diagnosis of autism spectrum disorders for toddlers and young preschoolers from 12 to 47 months of age. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012 Feb;53(2):143-51 • Le Couteur A, Haden G, Hammal D, McConachie H. Diagnosing autism spectrum disorders in pre-school children using two standardised assessment instruments: the ADI-R and the ADOS. *J Autism Dev Disord*. 2008 Feb;38(2):362-72 • Lord C, Risi S, Lambrecht L, Cook EH Jr, Leventhal BL, DiLavore PC, Pickles A, Rutter M. The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord*. 2000 Jun;30(3):205-23 • Maljaars J, Noens I, Scholte E, van Berckelaer-Onnes I. Evaluation of the criterion and convergent validity of the Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders in young and low-functioning children. *Autism.* 2012 Sep;16(5):487-97 • Mazefsky CA, Oswald DP. The discriminative ability and diagnostic utility of the ADOS-G, ADI-R, and GARS for children in a clinical setting. *Autism*. 2006 Nov;10(6):533-49 • Miller LE, Burke JD, Robins DL, Fein DA. Diagnosing Autism Spectrum Disorder in Children with Low Mental Age. *J Autism Dev Disord*. 2019 Mar;49(3):1080-1095 • Molloy CA, Murray DS, Akers R, Mitchell T, Manning-Courtney P. Use of the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) in a clinical setting. *Autism*. 2011 Mar;15(2):143-62. • Oosterling I, Rommelse N, de Jonge M, van der Gaag RJ, Swinkels S, Roos S, Visser J, Buitelaar J. How useful is the Social Communication Questionnaire in toddlers at risk of autism spectrum disorder? *J Child Psychol Psychiatry*. 2010 Nov;51(11):1260-8 • Papanikolaou K, Paliokosta E, Houliaras G, Vgenopoulou S, Giouroukou E, Pehlivanidis A, Tomaras V, Tsiantis I. Using the Autism Diagnostic Interview-Revised and the Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic for the diagnosis of autism spectrum disorders in a Greek sample	legati all'utilizzo degli strumenti strutturati a supporto della diagnosi, il panel si è concentrato non solo sul mero dato statistico ma anche sulle conseguenze che il risultato del test, nella sua accuratezza, ha sul bambino/adolescente e sulla sua corretta gestione. Per garantire un processo decisionale trasparente e minimizzare il rischio di introdurre errrore, un sottogruppo di lavoro ha prodotto delle descrizioni per i 4 scenari possibili che seguono un processo diagnostico: vero positivo, vero negativo, falso positivo, falso negativo. Tali descrizioni sono specifiche della popolazione di bambini e adolescenti con sospetto di ASD e sono state utilizzate come base per la conversazione tra i membri del panel.

	with a wide range of intellectual abilities. *J Autism Dev Disord*. 2009 Mar;39(3):414-20 • Risi S, Lord C, Gotham K, Corsello C, Chrysler C, Szatmari P, Cook EH Jr, Leventhal BL, Pickles A. Combining information from multiple sources in the diagnosis of autism spectrum disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Sep;45(9):1094-1103 • Ventola PE, Kleinman J, Pandey J, Barton M, Allen S, Green J, Robins D, Fein D. Agreement among four diagnostic instruments for autism spectrum disorders in toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2006 Oct;36(7):839-47 • Wiggins LD, Robins DL. Brief report: excluding the ADI-R behavioral domain improves diagnostic agreement in toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2008 May;38(5):972-6 • Medda JE, Cholemkery H, Freitag CM. Sensitivity and Specificity of the ADOS-2 Algorithm in a Large German Sample. *J Autism Dev Disord*. 2019 Feb;49(2):750-761 • de Bildt A, Sytema S, van Lang ND, Minderaa RB, van Engeland H, de Jonge MV. Evaluation of the ADOS revised algorithm: the applicability in 558 Dutch children and adolescents. *J Autism Dev Disord*. 2009 Sep;39(9):1350-8	

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ● Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non lo so	Si veda **Appendice A** e capitolo **Caratteristiche degli studi inclusi** **Bibliografia** • Corsello CM, Akshoomoff N, Stahmer AC. Diagnosis of autism spectrum disorders in 2-year-olds: a study of community practice. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013 Feb;54(2):178-85 • Gray KM, Tonge BJ, Sweeney DJ. Using the Autism Diagnostic Interview-Revised and the Autism Diagnostic Observation Schedule with young children with developmental delay: evaluating diagnostic validity. *J Autism Dev Disord*. 2008 Apr;38(4):657-67 • Kim SH, Lord C. Combining information from multiple sources for the diagnosis of autism spectrum disorders for toddlers and young preschoolers from 12 to 47 months of age. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012 Feb;53(2):143-51 • Le Couteur A, Haden G, Hammal D, McConachie H. Diagnosing autism spectrum disorders in pre-school children using two standardised assessment instruments: the ADI-R and the ADOS. *J Autism Dev Disord*. 2008 Feb;38(2):362-72	

	• Lord C, Risi S, Lambrecht L, Cook EH Jr, Leventhal BL, DiLavore PC, Pickles A, Rutter M. The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord*. 2000 Jun;30(3):205-23 • Maljaars J, Noens I, Scholte E, van Berckelaer-Onnes I. Evaluation of the criterion and convergent validity of the Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders in young and low-functioning children. *Autism.* 2012 Sep;16(5):487-97 • Mazefsky CA, Oswald DP. The discriminative ability and diagnostic utility of the ADOS-G, ADI-R, and GARS for children in a clinical setting. *Autism*. 2006 Nov;10(6):533-49 • Miller LE, Burke JD, Robins DL, Fein DA. Diagnosing Autism Spectrum Disorder in Children with Low Mental Age. *J Autism Dev Disord*. 2019 Mar;49(3):1080-1095 • Molloy CA, Murray DS, Akers R, Mitchell T, Manning-Courtney P. Use of the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) in a clinical setting. *Autism*. 2011 Mar;15(2):143-62. • Oosterling I, Rommelse N, de Jonge M, van der Gaag RJ, Swinkels S, Roos S, Visser J, Buitelaar J. How useful is the Social Communication Questionnaire in toddlers at risk of autism spectrum disorder? *J Child Psychol Psychiatry*. 2010 Nov;51(11):1260-8 • Papanikolaou K, Paliokosta E, Houliaras G, Vgenopoulou S, Giouroukou E, Pehlivanidis A, Tomaras V, Tsiantis I. Using the Autism Diagnostic Interview-Revised and the Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic for the diagnosis of autism spectrum disorders in a Greek sample with a wide range of intellectual abilities. *J Autism Dev Disord*. 2009 Mar;39(3):414-20 • Risi S, Lord C, Gotham K, Corsello C, Chrysler C, Szatmari P, Cook EH Jr, Leventhal BL, Pickles A. Combining information from multiple sources in the diagnosis of autism spectrum disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Sep;45(9):1094-1103 • Ventola PE, Kleinman J, Pandey J, Barton M, Allen S, Green J, Robins D, Fein D. Agreement among four diagnostic instruments for autism spectrum disorders in toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2006 Oct;36(7):839-47 • Wiggins LD, Robins DL. Brief report: excluding the ADI-R behavioral domain improves diagnostic agreement in toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2008 May;38(5):972-6 • Medda JE, Cholemkery H, Freitag CM. Sensitivity and Specificity of the ADOS-2 Algorithm in a Large German Sample. *J Autism Dev Disord*. 2019 Feb;49(2):750-761 • de Bildt A, Sytema S, van Lang ND, Minderaa RB, van Engeland H, de Jonge MV. Evaluation of the ADOS revised	

	algorithm: the applicability in 558 Dutch children and adolescents. *J Autism Dev Disord*. 2009 Sep;39(9):1350-8	

Qualità delle prove relative all'accuratezza diagnostica

Qual è la qualità complessiva delle prove relative all'accuratezza diagnostica?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Si veda **Appendice B**	

Qualità delle prove relative agli effetti del test

Qual è la qualità complessiva delle prove relative a qualsiasi beneficio diretto critico o importante, effetto avverso o peso (burden) del test?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso		Gli studi considerati non hanno fornito informazioni relative a benefici diretti o effetti avversi legati alla somministrazione del test. Basandosi sulla propria esperienza, il panel ha osservato che i benefici diretti o effetti avversi legati alla somministrazione del test (ed es. stress) sono tipicamente trascurabili. Il panel ha osservato come lo stress associato possa dipendere dall'abilità specifica dell'operatore sanitario che lo somministra ed è

		minore per il bambino che per il genitore.
Qualità delle prove relative agli effetti della gestione Qual è la qualità delle prove relative agli effetti della gestione derivante dai risultati del test?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso		
Qualità delle prove relative al legame tra risultati del test e la gestione che ne consegue Quanto certo è il legame tra i risultati del test e le decisioni sulla gestione?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso		Il panel ha discusso estensivamente la relazione tra i risultati del test e la gestione che ne consegue. È stato osservato come l'utilizzo dell'ADOS possa favorire l'avvio della presa in carico conseguente alla diagnosi. Tuttavia, il panel riconosce l'esistenza di differenze geografiche (ed esempio disponibilità di risorse) che potrebbero influire sulla tempestività della presa in carico del bambino o adolescente. Pertanto, il panel

		ritiene che vi sia incertezza circa la gestione che segue l'utilizzo del test e i suoi risultati.

Qualità delle prove relative agli effetti

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti del test?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso		Considerata l'assenza di prove per i precedenti criteri del framework EtD, il panel ha deciso di basare il giudizio sulla qualità complessiva delle prove relative agli effetti del test su quello sulla qualità delle prove relative all'accuratezza diagnostica.

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna importante incertezza o variabilità	Sono stati trovati tre studi che hanno valutato la soddisfazione di genitori/insegnanti riguardo al percorso diagnostico di bambini con sospetto ASD. **Kerrell e collaboratori (2001):** valutare: a) l'esperienza personale dei genitori di bambini con sospetto di disturbo dello spettro autistico in un ambulatorio diagnostico; b) la soddisfazione dei genitori rispetto al team di valutazione multidisciplinare presente nell'ambulatorio diagnostico. I risultati indicano che molti genitori sono insoddisfatti dell'esperienza ambulatoriale, ciononostante vogliono continuare ad essere presenti agli appuntamenti e raccomanderebbero l'ambulatorio a chi richiedesse tale servizio. **Andersson e collaboratori (2014):** I partecipanti erano genitori e insegnanti di 34 bambini in età prescolare con sospetto di ASD (26 ragazzi e 8 ragazze con età media di 37 mesi) selezionati da	Il panel ha giudicato che probabilmente non vi sia incertezza o variabilità nel valore che viene attribuito agli esiti principali.

	una popolazione generale. Molti dei genitori e degli insegnanti avevano avuto il loro primo sospetto riguardo lo sviluppo del bambino prima dei due anni di età. In generale, i genitori e gli insegnanti sono soddisfatti del processo diagnostico e non sono pentiti di aver partecipato a tale processo. **Ben Amor e collaboratori (2016):** il dipartimento di Psichiatria del Bambino e dell'Adolescente dell'Ospedale di Razi ha sviluppato un'unità di valutazione dei disturbi dello spettro autistico con regole diagnostiche e terapeutiche. Lo scopo dello studio è esaminare l'operatività dell'unità e la percezione dei genitori riguardo il servizio erogato da tale unità. I genitori più soddisfatti sono risultati essere quelli dei bambini senza diagnosi dei seguenti disturbi: disabilità intellettiva (p=0.02), comportamento aggressivo (p=0.04), disturbi affettivi (p=0.01) e disturbi correlati al sonno (p=0.03). **Bibliografia** • Ben Amor A, Halayem S, Touati M, Belhadj A, Gouider R, Mrad R, Bouden A. Parental satisfaction of an assessment unit for autistic spectrum disorders. *Tunis Med*. 2016 Jun;94(6):167-172 • Andersson GW, Miniscalco C, Gillberg C. Preschoolers assessed for autism: parent and teacher experiences of the diagnostic process. *Res Dev Disabil*. 2014 Dec;35(12):3392-402 • Kerrell H. Service evaluation of an autism diagnostic clinic for children. *Nurs Stand*. 2001 Jun 6-12;15(38):33-7	

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so		

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Costi molto elevati ○ Costi moderati ● Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non so	Vedi report valutazione economica	Il panel ha osservato che le risorse necessarie siano legate principalmente al costo di acquisizione e di somministrazione del singolo test. Pertanto, l'entità delle risorse necessarie dipende dal numero annuale di somministrazioni del test in un singolo centro. Tenuta in considerazione l'esistenza di variabilità nel numero di test che vengono somministrati annualmente nei vari centri, il panel ha richiesto che la valutazione economica venisse condotta prendendo in considerazione i casi base di 10, 100 e 1000 test annui. Il panel ha esaminato i risultati della valutazione economica e osservato che in tutti e tre gli scenari i costi siano da ritenersi irrilevanti.

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Vedi report analisi economica	Per questo criterio non è stata effettuata una valutazione formale della qualità delle prove; pertanto, non è stato formulato alcun giudizio.

Costo efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso	Vedi report di analisi economica	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ● Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non lo so		

Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non lo so		Alcuni membri del panel hanno osservato come non tutti i genitori trovino l'ADOS pienamente accettabile.

Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non lo so		

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
ACCURATEZZA DEL TEST	Molto inaccurato	Inaccurato	**Accurato**	Molto accurato		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	**Grandi**		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	**Piccoli**	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITA' NELLE PROVE DELL'ACCURATEZZA DIAGNOSTICA	Molto bassa	**Bassa**	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
QUALITA' NELLE PROVE DEGLI EFFETTI DEL TEST	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
QUALITA' NELLE PROVE DELLA GESTIONE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
QUALITA' NELLE PROVE DEL LEGAME TRA I RISULTATI DEL TEST E DELLA GESTIONE CHE NE SEGUE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
CERTEZZA NEGLI EFFETTI	Molto bassa	**Bassa**	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	**Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità**	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIAMENTO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	**Costi e risparmi irrilevanti**	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVAMENTE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso

	GIUDIZI						
ALLE RISORSE NECESSARIE							
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	**Nessuno studio incluso**
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	**Probabilmente aumenta l'equità**	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto	**Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento**	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

APPENDICE A

È stata utilizzata una pre-test probability del 69% (mediana delle mediane di prevalenza osservate)

APPENDICE B

Esito	Disegno dello studio	Test accuracy CoE	Effetto per 1000 pazienti / anno per la probabilità pre-test di 43%	Effetto per 1000 pazienti / anno per la probabilità pre-test di 69%	Effetto per 1000 pazienti / anno per la probabilità pre-test di 80%
Veri positivi	cross-sectional (cohort type accuracy study)	⊕⊕⊕◯ Moderate[a,b,c]	391 (374 to 404)	628 (600 to 649)	728 (696 to 752)
Falsi negativi			39 (26 to 56)	62 (41 to 90)	72 (48 to 104)
Veri negativi	cross-sectional (cohort type accuracy study)	⊕⊕◯◯ Low[a,b,c,d,e]	422 (376 to 456)	229 (205 to 248)	148 (132 to 160)
Falsi positivi			148 (114 to 194)	81 (62 to 105)	52 (40 to 68)

Spiegazioni

a. Per la maggior parte degli studi (a parte 3, Corsello 2013, Maljaars 2012 e Papanikolaou 2009) ci sono dubbi riguardo alla indipendenza della somministrazione del test indice e del reference standard test

b. Non è chiaro il metodo di selezione dei bambini/adolescenti in Medda 2018

c. Nello studio di de Bildt 2009, non tutti i bambini/adolescenti sono stati valutati con il medesimo reference standard
d. de Bildt 2009 non riporta i dati in modo da poter ottenere univocamente veri negativi e falsi positivi
e. Gli intervalli di confidenza per le specificità dei vari studi non sono sovrapposti

Tabella GRADE delle evidenze

Sensibilità	0.91 (95% IC: 0.87 a 0.94)	Prevalenza	43%	69%	80%
Specificità	0.74 (95% IC: 0.66 a 0.80)				

Esito	№ degli studi (№ di partecipanti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1,000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Probabilità pre-test di 43%	Probabilità pre-test di 69%	Probabilità pre-test di 80%	
Veri positivi (con i sintomi core dell'ASD)	17 studi 3957 partecipanti[1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17]	studio trasversale (studio di coorte)	serio[a,b,c]	non importante	non importante	non importante	nessuno	391 (374 a 404)	628 (600 a 649)	728 (696 a 752)	⊕⊕⊕◯ Moderata
Falsi negativi (erroneamente classificati come non ASD)								39 (26 a 56)	62 (41 a 90)	72 (48 a 104)	
Veri negativi (senza i sintomi core dell'ASD)	17 studi 3957 partecipanti[1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17]	studio trasversale (studio di coorte)	serio[a,b,c,d]	non importante	serio[e]	non importante	nessuno	422 (376 a 456)	229 (205 a 248)	148 (132 a 160)	⊕⊕◯◯ Bassa
Falsi positivi (classificati erroneamente come aventi i sintomi core dell'ASD)								148 (114 a 194)	81 (62 a 105)	52 (40 a 68)	

Spiegazioni

a. Per la maggior parte degli studi (eccetto che: Corsello 2013, Maljaars 2012 e Papanikolaou 2009) ci sono dubbi riguardo alla indipendenza della somministrazione del test indice e del reference standard test

b. Non è chiaro il metodo di selezione dei bambini/adolescenti in Medda 2018
c. Nello studio di de Bildt 2009, non tutti i bambini/adolescenti sono stati valutati con il medesimo reference standard
d. de Bildt 2009 non riporta i dati in modo da poter ottenere univocamente veri negativi e falsi positivi
e. Gli intervalli di confidenza per le specificità dei vari studi non sono sovrapposti

Bibliografia

1. Corsello CM, Akshoomoff N, Stahmer AC. Diagnosis of autism spectrum disorders in 2-year-olds: a study of community practice. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013 Feb;54(2):178-85
2. Gray KM, Tonge BJ, Sweeney DJ. Using the Autism Diagnostic Interview-Revised and the Autism Diagnostic Observation Schedule with young children with developmental delay: evaluating diagnostic validity. *J Autism Dev Disord*. 2008 Apr;38(4):657-67
3. Kim SH, Lord C. Combining information from multiple sources for the diagnosis of autism spectrum disorders for toddlers and young preschoolers from 12 to 47 months of age. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012 Feb;53(2):143-51
4. Le Couteur A, Haden G, Hammal D, McConachie H. Diagnosing autism spectrum disorders in pre-school children using two standardised assessment instruments: the ADI-R and the ADOS. *J Autism Dev Disord*. 2008 Feb;38(2):362-72
5. Lord C, Risi S, Lambrecht L, Cook EH Jr, Leventhal BL, DiLavore PC, Pickles A, Rutter M. The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord*. 2000 Jun;30(3):205-23
6. Maljaars J, Noens I, Scholte E, van Berckelaer-Onnes I. Evaluation of the criterion and convergent validity of the Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders in young and low-functioning children. *Autism*. 2012 Sep;16(5):487-97
7. Mazefsky CA, Oswald DP. The discriminative ability and diagnostic utility of the ADOS-G, ADI-R, and GARS for children in a clinical setting. *Autism*. 2006 Nov;10(6):533-49
8. Miller LE, Burke JD, Robins DL, Fein DA. Diagnosing Autism Spectrum Disorder in Children with Low Mental Age. *J Autism Dev Disord*. 2019 Mar;49(3):1080-1095
9. Molloy CA, Murray DS, Akers R, Mitchell T, Manning-Courtney P. Use of the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) in a clinical setting. *Autism*. 2011 Mar;15(2):143-62
10. Oosterling I, Rommelse N, de Jonge M, van der Gaag RJ, Swinkels S, Roos S, Visser J, Buitelaar J. How useful is the Social Communication Questionnaire in toddlers at risk of autism spectrum disorder? *J Child Psychol Psychiatry*. 2010 Nov;51(11):1260-8
11. Papanikolaou K, Paliokosta E, Houliaras G, Vgenopoulou S, Giouroukou E, Pehlivanidis A, Tomaras V, Tsiantis I. Using the Autism Diagnostic Interview-Revised and the Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic for the diagnosis of autism spectrum

disorders in a Greek sample with a wide range of intellectual abilities. *J Autism Dev Disord*. 2009 Mar;39(3):414-20
12. Risi S, Lord C, Gotham K, Corsello C, Chrysler C, Szatmari P, Cook EH Jr, Leventhal BL, Pickles A. Combining information from multiple sources in the diagnosis of autism spectrum disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Sep;45(9):1094-1103
13. Ventola PE, Kleinman J, Pandey J, Barton M, Allen S, Green J, Robins D, Fein D. Agreement among four diagnostic instruments for autism spectrum disorders in toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2006 Oct;36(7):839-47
14. Wiggins LD, Robins DL. Brief report: excluding the ADI-R behavioral domain improves diagnostic agreement in toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2008 May;38(5):972-6
15. Medda JE, Cholemkery H, Freitag CM. Sensitivity and Specificity of the ADOS-2 Algorithm in a Large German Sample. *J Autism Dev Disord*. 2019 Feb;49(2):750-761
16. Kamp-Becker I, Ghahreman M, Heinzel-Gutenbrunner M, Peters M, Remschmidt H, Becker K. Evaluation of the revised algorithm of Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) in the diagnostic investigation of high-functioning children and adolescents with autism spectrum disorders. *Autism*. 2013 Jan;17(1):87-102
17. de Bildt A, Sytema S, van Lang ND, Minderaa RB, van Engeland H, de Jonge MV. Evaluation of the ADOS revised algorithm: the applicability in 558 Dutch children and adolescents. *J Autism Dev Disord*. 2009 Sep;39(9):1350-8

Nota metodologica

Il gruppo di revisione sistematica ha segnalato una nota metodologia riguardante lo studio di de Bildt (2009). Poiché lo studio riporta i dati in modo diverso dagli altri, il gruppo di revisione sistematica ha dovuto fare una assunzione per ottenere dati meta-analizzabili. In particolare, al fine della metanalisi, la sensibilità dello strumento va calcolata come rapporto tra veri positivi (= il test indice individua correttamente i bambini con disturbo dello spettro autistico, autismo o non-autismo) e numero totale, rilevato dal reference standard, dei bambini con diagnosi di disturbo dello spettro autistico (autismo e non-autismo); questa è facilmente ottenibile dai dati riportati da de Bildt (2009). La specificità, invece, va calcolata come rapporto tra veri negativi (= il test indice individua correttamente i bambini senza disturbo dello spettro autistico) e numero totale, rilevato dal reference standard, dei bambini senza disturbo dello spettro autistico: per come riporta i dati de Bildt (2009), non è ottenibile il numero di veri negativi (e falsi positivi) univocamente. L'approccio che il gruppo di revisione sistematica ha ritenuto più corretto è stato quello di considerare, come specificità di ciascun modulo, la media delle due specificità riportate per quel modulo. Per valutare il rischio di distorsione dovuto all'impossibilità di ottenere univocamente dati sui veri negativi e falsi positivi dallo studio di Bildt (2009), è stata condotta un'ispezione visuale dei forest plots. Tale analisi non ha evidenziato particolari criticità mostrando come le stime di specificità di de Bildt (2009) fossero sovrapponibili a quelle disponibili negli altri studi.

Bibliografia

de Bildt A, Sytema S, van Lang ND, Minderaa RB, van Engeland H, de Jonge MV. Evaluation of the ADOS revised algorithm: the applicability in 558 Dutch children and adolescents. *J Autism Dev Disord*. 2009 Sep;39(9):1350-8

ANALISI DEI SINGOLI MODULI ADOS

Di seguito vengono riportati i moduli di ADOS considerati in ciascuno studio incluso e i valori di sensibilità e specificità di ciascun modulo per i quali è stato possibile considerare i moduli separatamente:

Studio	Modulo 1	Modulo 2	Modulo 3	Modulo 4	Possibilità di considerare i moduli separatamente
Corsello 2013	√	√			
de Bildt 2009	√	√	√		√
Gray 2008	√	√			
Kamp-Becker 2013			√		√
Kim 2012	√	√	√		
Le Couteur 2008	√	√			
Lord 2000	√	√	√		√
Maljaars 2012	√	√			
Mazefsky 2006	√	√	√		
Medda 2018	√	√	√	*Escluso dalle analisi*	√
Miller 2018	√				√
Molloy 2011	√	√	√		
Oosterling 2010	√	√			
Papanikolaou 2009	√	√	√	*(1 soggetto, escluso dall'analisi del paper)*	
Risi 2006	√	√			
Ventola 2006	√				√
Wiggins 2008	√	√			

Modulo 1

Studio	Sensibilità	Specificità
de Bildt 2009	0.83 [0.72, 0.90]	0.75 [0.53, 0.90]
Lord 2000	0.98 [0.91, 1.00]	0.94 [0.71, 1.00]
Medda 2018	0.96 [0.92, 0.99]	0.23 [0.08, 0.45]
Miller 2018	0.97 [0.84, 1.00]	0.44 [0.20, 0.70]
Ventola 2006	0.97 [0.85, 1.00]	0.67 [0.30, 0.93]

Modulo 2

Studio	Sensibilità	Specificità
de Bildt 2009	0.59 [0.47, 0.71]	0.78 [0.64, 0.88]
Lord 2000	0.95 [0.83, 0.99]	0.88 [0.62, 0.98]
Medda 2018	0.92 [0.86, 0.96]	0.73 [0.54, 0.87]

Modulo 3

Studio	Sensibilità	Specificità
de Bildt 2009	0.67 [0.61, 0.73]	0.76 [0.64, 0.85]
Kamp-Becker 2013	0.94 [0.89, 0.98]	0.73 [0.64, 0.81]
Lord 2000	0.90 [0.77, 0.97]	0.94 [0.73, 1.00]
Medda 2018	0.93 [0.90, 0.96]	0.68 [0.57, 0.78]

FOREST PLOT e RISCHIO DI BIAS

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Corsello 2013 ADOS	95	3	3	17	0.97 [0.91, 0.99]	0.85 [0.62, 0.97]
de Bildt 2009 ADOS	283	34	130	110	0.69 [0.64, 0.73]	0.76 [0.69, 0.83]
Gray 2008 ADOS	109	4	34	62	0.76 [0.68, 0.83]	0.94 [0.85, 0.98]
Kamp-Becker 2013 ADOS	119	34	7	92	0.94 [0.89, 0.98]	0.73 [0.64, 0.81]
Kim 2012 ADOS Cohort A	121	10	2	18	0.98 [0.94, 1.00]	0.64 [0.44, 0.81]
Kim 2012 ADOS Cohort B	67	13	2	28	0.97 [0.90, 1.00]	0.68 [0.52, 0.82]
Le Couteur 2008 ADOS	64	0	13	24	0.83 [0.73, 0.91]	1.00 [0.86, 1.00]
Lord 2000 ADOS	130	4	7	47	0.95 [0.90, 0.98]	0.92 [0.81, 0.98]
Maljaars 2012 ADOS	47	2	4	23	0.92 [0.81, 0.98]	0.92 [0.74, 0.99]
Mazefsky 2006 ADOS	52	3	4	16	0.93 [0.83, 0.98]	0.84 [0.60, 0.97]
Medda 2018 ADOS	508	52	34	85	0.94 [0.91, 0.96]	0.62 [0.53, 0.70]
Miller 2018 ADOS	31	9	1	7	0.97 [0.84, 1.00]	0.44 [0.20, 0.70]
Molloy 2011 ADOS	296	111	31	146	0.91 [0.87, 0.93]	0.57 [0.51, 0.63]
Oosterling 2010 ADOS	110	11	33	54	0.77 [0.69, 0.84]	0.83 [0.72, 0.91]
Papanikolaou 2009 ADOS	55	3	10	9	0.85 [0.74, 0.92]	0.75 [0.43, 0.95]
Risi 2006 ADOS Cohort A	195	7	32	36	0.86 [0.81, 0.90]	0.84 [0.69, 0.93]
Risi 2006 ADOS Cohort B	55	8	2	2	0.96 [0.88, 1.00]	0.20 [0.03, 0.56]
Ventola 2006 ADOS	35	3	1	6	0.97 [0.85, 1.00]	0.67 [0.30, 0.93]
Wiggins 2008 ADOS	70	24	3	45	0.96 [0.88, 0.99]	0.65 [0.53, 0.76]

Summary ROC plot

Sensibilità complessiva (IC 95%): 0.91 (0.87 – 0.94)
Specificità complessiva (IC 95%): 0.74 (0.66 – 0.80)

ADOS-2

Evidence to Decision Framework

Per la diagnosi di disturbo dello spettro autistico (ASD) (sintomi nucleari) in bambini e adolescenti con sospetto ASD bisognerebbe utilizzare Autism Diagnostic Observation Schedule-Second Edition (ADOS—2) in aggiunta all'osservazione e al colloquio clinico (OCC)?	
POPOLAZIONE:	Bambini e adolescenti con sospetto ASD
INDEX TEST:	ADOS-2 e osservazione e colloquio clinico (OCC)
REFERENCE TEST:	OCC solamente
SETTING:	Ambulatoriale e Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Sistema Sanitario Nazionale
BACKGROUND:	Linee Guida ISS trattamento e diagnosi ASD in bambini ed adolescenti
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Arduino Maurizio, Bellosio Cristina, Biasci Sandra, Buono Serafino, Cappa Corrado, Cordò Concetta, Di Tommaso Emanuela, Duff Clelia Maria, Felici Claudia, Massagli Angelo, Molteni Massimo, Nardocci Francesco, Reali Laura, Schunemann Holger, Tancredi Raffaella, Valeri Giovanni, Venturini Lorella Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: nessuno Membri assenti: Zuddas Alessandro Tutti i membri hanno approvato la formulazione del testo della raccomandazione sottoposta a consultazione pubblica, revisione esterna e la formulazione finale del testo della raccomandazione.

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Si veda **Premessa** e capitolo **Strumenti strutturati e standardizzati di supporto alla diagnosi diretti al bambino e adolescente** della sezione **INTERVENTI DIAGNOSTICI** della Linea Guida	

Accuratezza del test

Quanto è accurato il test?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto inaccurato ○ Inaccurato ● Accurato ○ Molto accurato ○ Varia ○ Non so	Test di precisione ADOS vs OCC ▪ Sensibilità: 0.90 (95% IC: 0.89 a 0.92) ▪ Specificità: 0.69 (95% IC: 0.66 a 0.73) **Bibliografia** • Medda JE, Cholemkery H, Freitag CM. Sensitivity and Specificity of the ADOS-2 Algorithm in a Large German Sample. J Autism Dev Disord. 2019 Feb;49(2):750-761 • de Bildt A, Sytema S, van Lang ND, Minderaa RB, van Engeland H, de Jonge MV. Evaluation of the ADOS revised algorithm: the applicability in 558 Dutch children and adolescents. J Autism Dev Disord. 2009 Sep;39(9):1350-8 • Kamp-Becker I, Ghahreman M, Heinzel-Gutenbrunner M, Peters M, Remschmidt H, Becker K. Evaluation of the revised algorithm of Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) in the diagnostic investigation of high-functioning children and adolescents with autism spectrum disorders. *Autism*. 2013 Jan;17(1):87-102 • Hong JS, Singh V, Kalb L, Ashkar A, Landa R. Replication study of ADOS-2 Toddler Module cut-off scores for autism spectrum disorder classification. *Autism Res*. 2021 Jun;14(6):1284-1295 • Barbaresi W, Cacia J, Friedman S, Fussell J, Hansen R, Hofer J, Roizen N, Stein REK, Vanderbilt D, Sideridis G. Clinician Diagnostic Certainty and the Role of the Autism Diagnostic Observation Schedule in Autism Spectrum Disorder Diagnosis in Young Children. *JAMA Pediatr*. 2022 Dec 1;176(12):1233-1241	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ○ Piccoli	Si veda Appendice A e il capitolo Caratteristiche degli studi inclusi	Nel valutare la magnitudine degli

○ Moderati ● Grandi ○ Variano ○ Non lo so	**Bibliografia** • Medda JE, Cholemkery H, Freitag CM. Sensitivity and Specificity of the ADOS-2 Algorithm in a Large German Sample. *J Autism Dev Disord*. 2019 Feb;49(2):750-761 • de Bildt A, Sytema S, van Lang ND, Minderaa RB, van Engeland H, de Jonge MV. Evaluation of the ADOS revised algorithm: the applicability in 558 Dutch children and adolescents. *J Autism Dev Disord*. 2009 Sep;39(9):1350-8 • Kamp-Becker I, Ghahreman M, Heinzel-Gutenbrunner M, Peters M, Remschmidt H, Becker K. Evaluation of the revised algorithm of Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) in the diagnostic investigation of high-functioning children and adolescents with autism spectrum disorders. *Autism*. 2013 Jan;17(1):87-102 • Hong JS, Singh V, Kalb L, Ashkar A, Landa R. Replication study of ADOS-2 Toddler Module cut-off scores for autism spectrum disorder classification. *Autism Res*. 2021 Jun;14(6):1284-1295 • Barbaresi W, Cacia J, Friedman S, Fussell J, Hansen R, Hofer J, Roizen N, Stein REK, Vanderbilt D, Sideridis G. Clinician Diagnostic Certainty and the Role of the Autism Diagnostic Observation Schedule in Autism Spectrum Disorder Diagnosis in Young Children. *JAMA Pediatr*. 2022 Dec 1;176(12):1233-1241	effetti desiderabili e indesiderabili legati all'utilizzo degli strumenti strutturati a supporto della diagnosi, il panel si è concentrato non solo sul mero dato statistico ma anche sulle conseguenze che il risultato del test, nella sua accuratezza, ha sul bambino/adolescente e sulla sua corretta gestione. Per garantire un processo decisionale trasparente e minimizzare il rischio di introdurre errore, un sottogruppo di lavoro ha prodotto delle descrizioni per i 4 scenari possibili che seguono un processo diagnostico: vero positivo, vero negativo, falso positivo, falso negativo. Tali descrizioni sono specifiche della popolazione di bambini e adolescenti con sospetto di ASD e sono state utilizzate come base per la conversazione tra i membri del panel.
Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ● Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non lo so	Si veda **Appendice A** e il capitolo **Caratteristiche degli studi inclusi** **Bibliografia** • Medda JE, Cholemkery H, Freitag CM. Sensitivity and Specificity of the ADOS-2 Algorithm in a Large German Sample. *J Autism Dev Disord*. 2019 Feb;49(2):750-761 • de Bildt A, Sytema S, van Lang ND, Minderaa RB, van Engeland H, de Jonge MV. Evaluation of the ADOS revised algorithm: the applicability in 558 Dutch children and adolescents. *J Autism Dev Disord*. 2009 Sep;39(9):1350-8 • Kamp-Becker I, Ghahreman M, Heinzel-Gutenbrunner M, Peters M, Remschmidt H, Becker K. Evaluation of the revised algorithm of Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) in the diagnostic investigation of high-functioning children and adolescents with autism spectrum disorders. *Autism*. 2013 Jan;17(1):87-102 • Hong JS, Singh V, Kalb L, Ashkar A, Landa R. Replication study of ADOS-2 Toddler Module cut-off scores for autism spectrum disorder classification. *Autism Res*. 2021 Jun;14(6):1284-1295 • Barbaresi W, Cacia J, Friedman S, Fussell J, Hansen R, Hofer J, Roizen N, Stein REK, Vanderbilt D, Sideridis G. Clinician Diagnostic Certainty and the Role of the Autism Diagnostic Observation Schedule in Autism Spectrum Disorder Diagnosis in Young Children. *JAMA Pediatr*. 2022 Dec 1;176(12):1233-1241	

Qualità delle prove relative all'accuratezza diagnostica

Qual è la qualità complessiva delle prove relative all'accuratezza diagnostica?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ● Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Si veda **Appendice B**	

Qualità delle prove relative agli effetti del test

Qual è la qualità complessiva delle prove relative a qualsiasi beneficio diretto critico o importante, effetto avverso o peso (burden) del test?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso		Gli studi considerati non hanno fornito informazioni relative a benefici diretti o effetti avversi legati alla somministrazione del test. Basandosi sulla propria esperienza, il panel ha osservato che i benefici diretti o effetti avversi legati alla somministrazione del test (ed es. stress) sono tipicamente trascurabili. Il panel ha osservato come lo stress associato possa dipendere dall'abilità specifica dell'operatore sanitario che lo somministra ed è minore per il bambino che per il genitore.
Qualità delle prove relative agli effetti della gestione Qual è la qualità delle prove relative agli effetti della gestione derivante dai risultati del test?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso		
Qualità delle prove relative al legame tra risultati del test e la gestione che ne consegue Quanto certo è il legame tra i risultati del test e le decisioni sulla gestione?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso		Il panel ha discusso estensivamente la relazione tra i risultati del test e la gestione che ne consegue. È stato osservato come l'utilizzo dell'ADOS possa favorire l'avvio della presa in carico conseguente alla diagnosi. Tuttavia, il panel riconosce l'esistenza di differenze geografiche (ed esempio disponibilità di risorse) che potrebbero influire sulla tempestività della presa in carico del bambino o adolescente. Pertanto, il panel ritiene che vi sia incertezza circa la gestione che segue l'utilizzo del test e i suoi risultati.
Qualità delle prove relative agli effetti Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti del test?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Molto bassa ○ Bassa ● Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso		Considerata l'assenza di prove per i precedenti criteri del framework EtD, il panel ha deciso di basare il giudizio sulla qualità complessiva delle prove relative agli effetti del test su quello sulla qualità

		delle prove relative all'accuratezza diagnostica.
Valori C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna importante incertezza o variabilità	Sono stati trovati tre studi che hanno valutato la soddisfazione di genitori/insegnanti riguardo al percorso diagnostico di bambini con sospetto ASD. **Kerrell e collaboratori (2001):** valutare: a) l'esperienza personale dei genitori di bambini con sospetto di disturbo dello spettro autistico in un ambulatorio diagnostico; b) la soddisfazione dei genitori rispetto al team di valutazione multidisciplinare presente nell'ambulatorio diagnostico. I risultati indicano che molti genitori sono insoddisfatti dell'esperienza ambulatoriale, ciononostante vogliono continuare ad essere presenti agli appuntamenti e raccomanderebbero l'ambulatorio a chi richiedesse tale servizio. **Andersson e collaboratori (2014):** I partecipanti erano genitori e insegnanti di 34 bambini in età prescolare con sospetto di ASD (26 ragazzi e 8 ragazze con età media di 37 mesi) selezionati da una popolazione generale. Molti dei genitori e degli insegnanti avevano avuto il loro primo sospetto riguardo lo sviluppo del bambino prima dei due anni di età. In generale, i genitori e gli insegnanti sono soddisfatti del processo diagnostico e non sono pentiti di aver partecipato a tale processo. **Ben Amor e collaboratori (2016):** il dipartimento di Psichiatria del Bambino e dell'Adolescente dell'Ospedale di Razi ha sviluppato un'unità di valutazione dei disturbi dello spettro autistico con regole diagnostiche e terapeutiche. Lo scopo dello studio è esaminare l'operatività dell'unità e la percezione dei genitori riguardo il servizio erogato da tale unità. I genitori più soddisfatti sono risultati essere quelli dei bambini senza diagnosi dei seguenti disturbi: disabilità intellettiva (p=0.02), comportamento aggressivo (p=0.04), disturbi affettivi (p=0.01) e disturbi correlati al sonno (p=0.03). **Bibliografia** • Ben Amor A, Halayem S, Touati M, Belhadj A, Gouider R, Mrad R, Bouden A. Parental satisfaction of an assessment unit for autistic spectrum disorders. *Tunis Med*. 2016 Jun;94(6):167-172 • Andersson GW, Miniscalco C, Gillberg C. Preschoolers assessed for autism: parent and teacher experiences of the diagnostic process. *Res Dev Disabil*. 2014 Dec;35(12):3392-402	Il panel ha giudicato che probabilmente non vi sia incertezza o variabilità nel valore che viene attribuito agli esiti principali.

	• Kerrell H. Service evaluation of an autism diagnostic clinic for children. Nurs Stand. 2001 Jun 6-12;15(38):33-7	
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ E' in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so		
Risorse necessarie Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Costi molto elevati ○ Costi moderati ● Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non so	Vedi report valutazione economica.	Il panel ha osservato che le risorse necessarie sono legate principalmente al costo di acquisizione e di somministrazione del singolo test. Pertanto, l'entità delle risorse necessarie dipende dal numero annuale di somministrazioni del test in un singolo centro. Tenuta in considerazione l'esistenza di variabilità nel

		numero di test che vengono somministrati annualmente nei vari centri, il panel ha richiesto che la valutazione economica venisse condotta prendendo in considerazione i casi base di 10, 100 e 1000 test annui. Il panel ha esaminato i risultati della valutazione economica e osservato che in tutti e tre gli scenari i costi siano da ritenersi irrilevanti.
Qualità delle prove relative alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso		Per questo criterio non è stata effettuata una valutazione formale della qualità delle prove, pertanto non è stato formulato alcun giudizio.
Costo-efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso		

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ● Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non lo so	Non sono stati identificati studi	

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non lo so	Non sono stati identificati studi	Alcuni membri del panel hanno osservato come non tutti i genitori trovano l'ADOS pienamente accettabile.

Fattibilità

E' fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non lo so	Non sono stati identificati studi.	

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
ACCURATEZZA DEL TEST	Molto inaccurato	Inaccurato	**Accurato**	Molto accurato		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	**Grandi**		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	**Piccoli**	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITA' NELLE PROVE DELL'ACCURATEZZA DIAGNOSTICA	Molto bassa	Bassa	**Moderata**	Alta			**Nessuno studio incluso**
QUALITA' NELLE PROVE DEGLI EFFETTI DEL TEST	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
QUALITA' NELLE PROVE DELLA GESTIONE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
QUALITA' NELLE PROVE DEL LEGAME TRA I RISULTATI DEL TEST E DELLA GESTIONE CHE NE SEGUE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
CERTEZZA NEGLI EFFETTI	Molto bassa	Bassa	**Moderata**	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	**Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità**	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIAMENTO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	**Risparmi moderati**	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso

	GIUDIZI						
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	**Nessuno studio incluso**
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	**Probabilmente aumenta l'equità**	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto	**Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento**	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

APPENDICE A

È stata utilizzata una pre-test probability del 69% (mediana delle mediane di prevalenza osservate).

APPENDICE B

Sensibilità aggregata:0.90 (95% CI: 0.89 a 0.92)|; **Specificità aggregata**:0.69 (95% CI: 0.66 a 0.73)

Risultato del test	Number of results per 1.000 patients tested (95% CI)			Numero di partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Prevalenza 43% Tipicamente visto in	**Prevalenza** 69% Tipicamente visto in	**Prevalenza** 80% Tipicamente visto in		
Veri positivi	**387** (383 a 396)	**621** (614 a 635)	**720** (712 a 736)	2249 (5)[1,2,3]	⊕⊕⊕◯ **Moderata**[a,b]
Falsi negativi	**43** (34 a 47)	**69** (55 a 76)	**80** (64 a 88)		
Veri negativi	**393** (376 a 416)	**214** (205 a 226)	**138** (132 a 146)	2249 (5)[1,2,3]	⊕⊕⊕◯ **Moderata**[a,b,c]
Falsi positivi	**177** (154 a 194)	**96** (84 a 105)	**62** (54 a 68)		

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Non è chiaro il metodo di selezione dei bambini/adolescenti in Medda 2018 e in Hong 2021

b. Nello studio di de Bildt 2009, non tutti i bambini/adolescenti sono stati valutati con il medesimo reference standard

c. Per valutare il rischio di distorsione dovuto all'impossibilità di ottenere univocamente dati sui veri negativi e falsi positivi dallo studio di Bildt 2009, è stata condotta un'ispezione visuale dei forest plots. Tale analisi non ha mostrato particolari criticità mostrando come le stime di specificità di de Bildt 2009 fossero sovrapponibili e quelle disponibili negli altri studi inclusi.

Bibliografia

1. Medda JE, Cholemkery H, Freitag CM. Sensitivity and Specificity of the ADOS-2 Algorithm in a Large German Sample. *J Autism Dev Disord*. 2019 Feb;49(2):750-761
2. de Bildt A, Sytema S, van Lang NDJ, Minderaa RB, van Engeland H, de Jonge MV. Evaluation of the ADOS Revised Algorithm: The Applicability in 558 Dutch Children and Adolescents. *Journal of Autism and Developmental Disorders*; 2009
3. Kamp-Becker I, Ghahreman M, Heinzel-Gutenbrunner M, Peters M, Remschmidt H, Becker K. Evaluation of the revised algorithm of Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) in the diagnostic investigation of high-functioning children and adolescents with autism spectrum disorders. *Autism*; 2013
4. Hong JS, Singh V, Kalb L, Ashkar A, Landa R. Replication study of ADOS-2 Toddler Module cut-off scores for autism spectrum disorder classification. *Autism Res*. 2021 Jun;14(6):1284-1295
5. Barbaresi W, Cacia J, Friedman S, Fussell J, Hansen R, Hofer J, Roizen N, Stein REK, Vanderbilt D, Sideridis G. Clinician Diagnostic Certainty and the Role of the Autism Diagnostic Observation Schedule in Autism Spectrum Disorder Diagnosis in Young Children. *JAMA Pediatr*. 2022 Dec 1;176(12):1233-1241

Tabella GRADE delle evidenze

Sensibilità	0.90 (95% CI: 0.89 a 0.92)	Prevalenza	43%	69%	80%
Specificità	0.69 (95% CI: 0.66 a 0.73)				

Esito	№ degli studi (№ di partecipanti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Probabilità pre-test di 43%	Probabilità pre-test di 69%	Probabilità pre-test di 80%	
Veri positivi (pazienti con i sintomi core dell'ASD)	5 studi 2249 partecipanti [1,2,3,4,5]	studio trasversale (studio di coorte)	serio[a,b]	non importante	non importante	non importante	nessuno	387 (383 a 396)	621 (614 a 635)	720 (712 a 736)	⊕⊕⊕◯ Moderata
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da i sintomi core dell'ASD)								43 (34 a 47)	69 (55 a 76)	80 (64 a 88)	
Veri negativi (pazienti senza i sintomi core dell'ASD)	5 studi 2249 partecipanti [1,2,3,4,5]	studio trasversale (studio di coorte)	serio[a,b,c]	non importante	non importante	non importante	nessuno	393 (376 a 416)	214 (205 a 226)	138 (132 a 146)	⊕⊕⊕◯ Moderata[a,b]
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi i sintomi core dell'ASD)								177 (154 a 194)	96 (84 a 105)	62 (54 a 68)	

Spiegazioni

a. Non è chiaro il metodo di selezione dei bambini/adolescenti in Medda 2018 e in Hong 2021

b. Nello studio di de Bildt 2009, non tutti i bambini/adolescenti sono stati valutati con il medesimo reference standard

c. Per valutare il rischio di distorsione dovuto all'impossibilità di ottenere univocamente dati sui veri negativi e falsi positivi dallo studio di Bildt 2009, è stata condotta un'ispezione visuale dei forest plots. Tale analisi non ha mostrato particolari criticità mostrando come le stime di specificità di de Bildt 2009 fossero sovrapponibili e quelle disponibili negli altri studi inclusi.

Bibliografia

1. Medda JE, Cholemkery H, Freitag CM. Sensitivity and Specificity of the ADOS-2 Algorithm in a Large German Sample. *J Autism Dev Disord*. 2019 Feb;49(2):750-761
2. de Bildt A, Sytema S, van Lang NDJ, Minderaa RB, van Engeland H, de Jonge MV. Evaluation of the ADOS Revised Algorithm: The Applicability in 558 Dutch Children and Adolescents. *Journal of Autism and Developmental Disorders*; 2009
3. Kamp-Becker I, Ghahreman M, Heinzel-Gutenbrunner M, Peters M, Remschmidt H, Becker K. Evaluation of the revised algorithm of Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) in the diagnostic investigation of high-functioning children and adolescents with autism spectrum disorders. *Autism*; 2013
4. Hong JS, Singh V, Kalb L, Ashkar A, Landa R. Replication study of ADOS-2 Toddler Module cut-off scores for autism spectrum disorder classification. *Autism Res*. 2021 Jun;14(6):1284-1295
5. Barbaresi W, Cacia J, Friedman S, Fussell J, Hansen R, Hofer J, Roizen N, Stein REK, Vanderbilt D, Sideridis G. Clinician Diagnostic Certainty and the Role of the Autism Diagnostic Observation Schedule in Autism Spectrum Disorder Diagnosis in Young Children. *JAMA Pediatr*. 2022 Dec 1;176(12):1233-1241

Nota metodologica

Il gruppo di revisione sistematica ha segnalato una nota metodologia riguardante lo studio di de Bildt (2009). Poiché lo studio riporta i dati in modo diverso dagli altri, il gruppo di revisione sistematica ha dovuto fare una assunzione per ottenere dati meta-analizzabili. In particolare, al fine della metanalisi, la sensibilità dello strumento va calcolata come rapporto tra veri positivi (= il test indice individua correttamente i bambini con disturbo dello spettro autistico, autismo o non-autismo) e numero totale, rilevato dal reference standard, dei bambini con disturbo dello spettro autistico (autismo e non-autismo): questa è facilmente ottenibile dai dati riportati da de Bildt (2009). La specificità, invece, va calcolata come rapporto tra veri negativi (= il test indice individua correttamente i bambini senza disturbo dello spettro autistico) e numero totale, rilevato dal reference standard, dei bambini senza disturbo dello spettro autistico: per come riporta i dati de Bildt (2009), non è ottenibile il numero di veri negativi (e falsi positivi) univocamente. L'approccio che il gruppo di revisione sistematica ha ritenuto più corretto è stato quello di considerare, come specificità di ciascun modulo, la media delle due specificità riportate per quel modulo.

Il chair metodologico ha chiesto al gruppo di revisione sistematica di verificare l'impatto sui dati di accuratezza derivante dall'aggiunta dei nuovi studi includendo o meno de Bildt (2009); tuttavia, il gruppo di revisione sistematica non ha ritenuto possibile effettuare una metanalisi per ottenere stime di sensibilità e specificità con solo due studi (Kamp-Becker et al., 2013 e Medda et al., 2018). Pertanto, per valutare il rischio di distorsione dovuto all'impossibilità di ottenere univocamente dati sui veri negativi e falsi positivi dallo studio di de Bildt (2009), è stata condotta un'ispezione visuale dei forest plots ed è stato osservato che la specificità di de Bildt (2009) era compresa tra i valori di specificità osservati negli altri studi. È verosimile che, senza considerare de Bildt (2009), la stima per la specificità si abbasserebbe leggermente, ma senza pregiudicare l'interpretazione del risultato complessivo.

Bibliografia

- de Bildt A, Sytema S, van Lang ND, Minderaa RB, van Engeland H, de Jonge MV. Evaluation of the ADOS revised algorithm: the applicability in 558 Dutch children and adolescents. *J Autism Dev Disord*. 2009 Sep;39(9):1350-8
- Medda JE, Cholemkery H, Freitag CM. Sensitivity and Specificity of the ADOS-2 Algorithm in a Large German Sample. *J Autism Dev Disord*. 2019 Feb;49(2):750-761
- Kamp-Becker I, Ghahreman M, Heinzel-Gutenbrunner M, Peters M, Remschmidt H, Becker K. Evaluation of the revised algorithm of Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) in the diagnostic investigation of high-functioning children and adolescents with autism spectrum disorders. *Autism*; 2013

ANALISI DEI SINGOLI MODULI ADOS-2

Di seguito vengono riportati i moduli di ADOS considerati in ciascuno studio incluso e i valori di sensibilità e specificità di ciascun modulo per i quali è possibile considerare i moduli separatamente:

Studio	Modulo 1 No Words	Modulo 1 Some Words	Modulo 2 Younger than 5 year	Modulo 2 5 and older	Modulo 3	Modulo 4	Modulo Toddler 12-30 mesi	Possibilità di considerare i moduli separatamente
de Bildt 2009		√		√	√			√
Kamp-Becker 2013					√			√
Medda 2018	√	√	√	√	√	Escluso dalle analisi		√
Barbaresi 2022							√	
Hong 2021							√	

Modulo 1 – No words

Studio	Sensibilità	Specificità
Medda 2018	1.00 [0.89, 1.00]	0.20 [0.01, 0.72]

Modulo 1 – Some words

Studio	Sensibilità	Specificità
de Bildt 2009	0.91 [0.82, 0.96]	0.67 [0.45, 0.84]
Medda 2018	0.99 [0.95, 1.00]	0.18 [0.04, 0.43]

Modulo 2 – younger than 5 years

Studio	Sensibilità	Specificità
Medda 2018	0.91 [0.83, 0.95]	0.66 [0.46, 0.82]

Modulo 2 – 5 and older

Studio	Sensibilità	Specificità
de Bildt 2009	0.72 [0.60, 0.81]	0.69 [0.54, 0.81]
Medda 2018	1.00 [0.74, 1.00]	1.00 [0.40, 1.00]

Modulo 3

Studio	Sensibilità	Specificità
de Bildt 2009	0.75 [0.69, 0.80]	0.68 [0.55, 0.78]
Kamp-Becker 2013	0.95 [0.90, 0.98]	0.69 [0.60, 0.77]
Medda 2018	0.91 [0.87, 0.94]	0.66 [0.55, 0.76]

Modulo Toddler – 12-30 mesi

Studio	Sensibilità	Specificità
Barbaresi 2022	0.93 [0.90, 0.96]	0.79 [0.69, 0.87]
Hong 2021	0.98 [0.95, 0.99]	0.79 [0.71, 0,87]

ADOS-2_FOREST PLOT e RISCHIO DI BIAS

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Barbaresi 2022 ADOS2	250	17	18	64	0.93 [0.90, 0.96]	0.79 [0.69, 0.87]
deBildt 2009 ADOS2	318	46	95	98	0.77 [0.73, 0.81]	0.68 [0.60, 0.76]
Hong 2021 ADOS2	298	22	7	85	0.98 [0.95, 0.99]	0.79 [0.71, 0.87]
Kamp-Becker 2013 ADOS2	120	39	6	81	0.95 [0.90, 0.98]	0.68 [0.58, 0.76]
Medda 2018 ADOS2	505	56	37	81	0.93 [0.91, 0.95]	0.59 [0.50, 0.67]

Summary ROC plot

Sensibilità complessiva (IC 95%): 0.90 (0.89 – 0.92)
Specificità complessiva (IC 95%): 0.69 (0.66 – 0.73)

CARS

Evidence to Decision Framework

Per la diagnosi di disturbo dello spettro autistico (ASD) (sintomi nucleari) in bambini e adolescenti con sospetto ASD bisognerebbe utilizzare Autism Childhood Autism Rating Scale (CARS) in aggiunta all'osservazione e al colloquio clinico (OCC)?	
POPOLAZIONE:	Bambini e adolescenti con sospetto ASD
INDEX TEST:	CARS e osservazione e colloquio clinico (OCC)
REFERENCE TEST:	OCC solamente
SETTING:	Ambulatoriale e Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Sistema Sanitario Nazionale
BACKGROUND:	Linee Guida ISS trattamento e diagnosi ASD in bambini e adolescenti
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Arduino Maurizio, Bellosio Cristina, Biasci Sandra, Buono Serafino, Cappa Corrado, Cordò Concetta, Di Tommaso Emanuela, Duff Clelia Maria, Felici Claudia, Massagli Angelo, Molteni Massimo, Nardocci Francesco, Reali Laura, Schunemann Holger, Tancredi Raffaella, Valeri Giovanni, Venturini Lorella Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: nessuno Membri assenti: Zuddas Alessandro Tutti i membri hanno approvato la formulazione del testo della raccomandazione sottoposta a consultazione pubblica, revisione esterna e la formulazione finale del testo della raccomandazione.

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Si veda **Premessa** e capitolo **Strumenti strutturati e standardizzati di supporto alla diagnosi diretti al bambino e adolescente** della sezione **INTERVENTI DIAGNOSTICI** della Linea Guida	

Accuratezza del test

Quanto è accurato il test?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto inaccurato ○ Inaccurato ● Accurato ○ Molto accurato ○ Varia ○ Non so	Test di precisione CARS vs OCC ▪ Sensibilità: 0.85 (95% IC: 0.71 a 0.93) ▪ Specificità: 0.94 (95% IC: 0.76 a 0.99) **Bibliografia** ▪ Chlebowski C, Green JA, Barton ML, Fein D. Using the childhood autism rating scale to diagnose autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2010 Jul;40(7):787-99. ▪ Matson J, Mahan S, Hess J, Fodstad J, Neal D. Convergent validity of the Autism Spectrum Disorder-Diagnostic for Children (ASD-DC) and Childhood Autism Rating Scales (CARS). *Research in Autism Spectrum Disorders* - RES AUTISM SPECTR DISORD. 1 ottobre 2010; 4:633–8 ▪ Mayes SD, Calhoun SL, Murray MJ, et al. Use of the Childhood Autism Rating Scale (CARS) for children with high functioning autism or Asperger syndrome. *Focus Autism Other Dev Disabl* 2012; 27: 31–8 ▪ Mayes SD, Calhoun SL, Murray MJ, Morrow JD, Yurich KK, Mahr F, Cothren S, Purichia H, Bouder JN, Petersen C. Comparison of scores on the Checklist for Autism Spectrum Disorder, Childhood Autism Rating Scale, and Gilliam Asperger's Disorder Scale for children with low functioning autism, high functioning autism, Asperger's disorder, ADHD, and typical development. *J Autism Dev Disord*. 2009 Dec;39(12):1682-93 ▪ Mayes SD, Calhoun SL, Murray MJ, Pearl A, Black A, Tierney CD. Final DSM-5 under-identifies mild Autism Spectrum Disorder: Agreement between the DSM-5, CARS, CASD, and clinical diagnoses. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 1 febbraio 2014;8(2):68–73 ▪ Miller LE, Burke JD, Robins DL, Fein DA. Diagnosing Autism Spectrum Disorder in Children with Low Mental Age. *J Autism Dev Disord*. 2019 Mar;49(3):1080-1095 ▪ Pondé MP, Rousseau C, Carlos MA. Pervasive developmental disorder in the children of immigrant parents: comparison of different assessment instruments. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013 Nov;71(11):877-82	Il panel osserva che è stata pubblicata una versione aggiornata dello strumento CARS2. Tuttavia, non sono stati ancora pubblicati studi specifici.

	▪ Rellini E, Tortolani D, Trillo S, Carbone S, Montecchi F. Childhood Autism Rating Scale (CARS) and Autism Behavior Checklist (ABC) correspondence and conflicts with DSM-IV criteria in diagnosis of autism. *J Autism Dev Disord*. 2004 Dec;34(6):703-8 ▪ Russell PS, Daniel A, Russell S, Mammen P, Abel JS, Raj LE, Shankar SR, Thomas N. Diagnostic accuracy, reliability and validity of Childhood Autism Rating Scale in India. *World J Pediatr*. 2010 May;6(2):141-7 ▪ Ventola PE, Kleinman J, Pandey J, Barton M, Allen S, Green J, Robins D, Fein D. Agreement among four diagnostic instruments for autism spectrum disorders in toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2006 Oct;36(7):839-47 ▪ Wiggins LD, Robins DL. Brief report: excluding the ADI-R behavioral domain improves diagnostic agreement in toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2008 May;38(5):972-6	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ● Grandi ○ Variano ○ Non so	Si veda **Appendice A** e il capitolo **Caratteristiche degli studi inclusi** **Bibliografia** ▪ Chlebowski C, Green JA, Barton ML, Fein D. Using the childhood autism rating scale to diagnose autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2010 Jul;40(7):787-99. ▪ Matson J, Mahan S, Hess J, Fodstad J, Neal D. Convergent validity of the Autism Spectrum Disorder-Diagnostic for Children (ASD-DC) and Childhood Autism Rating Scales (CARS). *Research in Autism Spectrum Disorders* - RES AUTISM SPECTR DISORD. 1 ottobre 2010; 4:633–8 ▪ Mayes SD, Calhoun SL, Murray MJ, et al. Use of the Childhood Autism Rating Scale (CARS) for children with high functioning autism or Asperger syndrome. *Focus Autism Other Dev Disabl* 2012; 27: 31–8 ▪ Mayes SD, Calhoun SL, Murray MJ, Morrow JD, Yurich KK, Mahr F, Cothren S, Purichia H, Bouder JN, Petersen C. Comparison of scores on the Checklist for Autism Spectrum Disorder, Childhood Autism Rating Scale, and Gilliam Asperger's Disorder Scale for children with low functioning autism, high functioning autism, Asperger's disorder, ADHD, and typical development. *J Autism Dev Disord*. 2009 Dec;39(12):1682-93 ▪ Mayes SD, Calhoun SL, Murray MJ, Pearl A, Black A, Tierney CD. Final DSM-5 under-identifies mild Autism Spectrum Disorder: Agreement between the DSM-5, CARS, CASD, and	Nel valutare la magnitudine degli effetti desiderabili e indesiderabili legati all'utilizzo degli strumenti strutturati a supporto della diagnosi, il panel si è concentrato non solo sul mero dato statistico ma anche sulle conseguenze che il risultato del test, nella sua accuratezza, ha sul bambino/adolescente e sulla sua corretta gestione. Per garantire un processo decisionale trasparente e minimizzare il rischio di introdurre errore, un sottogruppo di lavoro ha prodotto

	clinical diagnoses. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 1 febbraio 2014;8(2):68–73 ▪ Miller LE, Burke JD, Robins DL, Fein DA. Diagnosing Autism Spectrum Disorder in Children with Low Mental Age. *J Autism Dev Disord*. 2019 Mar;49(3):1080-1095 ▪ Pondé MP, Rousseau C, Carlos MA. Pervasive developmental disorder in the children of immigrant parents: comparison of different assessment instruments. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013 Nov;71(11):877-82 ▪ Rellini E, Tortolani D, Trillo S, Carbone S, Montecchi F. Childhood Autism Rating Scale (CARS) and Autism Behavior Checklist (ABC) correspondence and conflicts with DSM-IV criteria in diagnosis of autism. *J Autism Dev Disord*. 2004 Dec;34(6):703-8 ▪ Russell PS, Daniel A, Russell S, Mammen P, Abel JS, Raj LE, Shankar SR, Thomas N. Diagnostic accuracy, reliability and validity of Childhood Autism Rating Scale in India. *World J Pediatr*. 2010 May;6(2):141-7 ▪ Ventola PE, Kleinman J, Pandey J, Barton M, Allen S, Green J, Robins D, Fein D. Agreement among four diagnostic instruments for autism spectrum disorders in toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2006 Oct;36(7):839-47 ▪ Wiggins LD, Robins DL. Brief report: excluding the ADI-R behavioral domain improves diagnostic agreement in toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2008 May;38(5):972-6	delle descrizioni per i 4 scenari possibili che seguono un processo diagnostico: vero positivo, vero negativo, falso positivo, falso negativo. Tali descrizioni sono specifiche della popolazione di bambini e adolescenti con sospetto di ASD e sono state utilizzate come base per la conversazione tra i membri del panel.

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ● Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so	Si veda **Appendice A** e il capitolo **Caratteristiche degli studi inclusi** **Bibliografia** ▪ Chlebowski C, Green JA, Barton ML, Fein D. Using the childhood autism rating scale to diagnose autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2010 Jul;40(7):787-99. ▪ Matson J, Mahan S, Hess J, Fodstad J, Neal D. Convergent validity of the Autism Spectrum Disorder-Diagnostic for Children (ASD-DC) and Childhood Autism Rating Scales (CARS). *Research in Autism Spectrum Disorders* - RES AUTISM SPECTR DISORD. 1 ottobre 2010; 4:633–8 ▪ Mayes SD, Calhoun SL, Murray MJ, et al. Use of the Childhood Autism Rating Scale (CARS) for children with high functioning autism or Asperger syndrome. *Focus Autism Other Dev Disabl* 2012; 27: 31–8 ▪ Mayes SD, Calhoun SL, Murray MJ, Morrow JD, Yurich KK, Mahr F, Cothren S, Purichia H, Bouder JN, Petersen C. Comparison of scores on the Checklist for Autism Spectrum	

	Disorder, Childhood Autism Rating Scale, and Gilliam Asperger's Disorder Scale for children with low functioning autism, high functioning autism, Asperger's disorder, ADHD, and typical development. *J Autism Dev Disord*. 2009 Dec;39(12):1682-93 ▪ Mayes SD, Calhoun SL, Murray MJ, Pearl A, Black A, Tierney CD. Final DSM-5 under-identifies mild Autism Spectrum Disorder: Agreement between the DSM-5, CARS, CASD, and clinical diagnoses. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 1 febbraio 2014;8(2):68–73 ▪ Miller LE, Burke JD, Robins DL, Fein DA. Diagnosing Autism Spectrum Disorder in Children with Low Mental Age. *J Autism Dev Disord*. 2019 Mar;49(3):1080-1095 ▪ Pondé MP, Rousseau C, Carlos MA. Pervasive developmental disorder in the children of immigrant parents: comparison of different assessment instruments. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013 Nov;71(11):877-82 ▪ Rellini E, Tortolani D, Trillo S, Carbone S, Montecchi F. Childhood Autism Rating Scale (CARS) and Autism Behavior Checklist (ABC) correspondence and conflicts with DSM-IV criteria in diagnosis of autism. *J Autism Dev Disord*. 2004 Dec;34(6):703-8 ▪ Russell PS, Daniel A, Russell S, Mammen P, Abel JS, Raj LE, Shankar SR, Thomas N. Diagnostic accuracy, reliability and validity of Childhood Autism Rating Scale in India. *World J Pediatr*. 2010 May;6(2):141-7 ▪ Ventola PE, Kleinman J, Pandey J, Barton M, Allen S, Green J, Robins D, Fein D. Agreement among four diagnostic instruments for autism spectrum disorders in toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2006 Oct;36(7):839-47 ▪ Wiggins LD, Robins DL. Brief report: excluding the ADI-R behavioral domain improves diagnostic agreement in toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2008 May;38(5):972-6	

Qualità delle prove relative all'accuratezza diagnostica

Qual è la qualità complessiva delle prove relative all'accuratezza diagnostica?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Si veda **Appendice B**	

Qualità delle prove relative agli effetti del test

Qual è la qualità complessiva delle prove relative a qualsiasi beneficio diretto critico o importante, effetto avverso o peso (burden) del test?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso		

Qualità delle prove relative agli effetti della gestione

Qual è la qualità delle prove relative agli effetti della gestione derivante dai risultati del test?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso		

Qualità delle prove relative al legame tra risultati del test e la gestione che ne consegue

Quanto certo è il legame tra i risultati del test e le decisioni sulla gestione?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso		

Qualità delle prove relative agli effetti

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti del test?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso		Considerata l'assenza di prove per i precedenti criteri del framework EtD, il panel ha deciso di basare il giudizio sulla qualità

		complessiva delle prove relative agli effetti del test su quello sulla qualità delle prove relative all'accuratezza diagnostica.
Valori C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante	Sono stati trovati tre studi che hanno valutato la soddisfazione di genitori/insegnanti riguardo al percorso diagnostico di bambini con sospetto ASD. **Kerrell (2001):** valutare: a) l'esperienza personale dei genitori di bambini con sospetto di disturbo dello spettro autistico in un ambulatorio diagnostico; b) la soddisfazione dei genitori rispetto al team di valutazione multidisciplinare presente nell'ambulatorio diagnostico. I risultati indicano che molti genitori sono insoddisfatti dell'esperienza ambulatoriale, ciononostante vogliono continuare ad essere presenti agli appuntamenti e raccomanderebbero l'ambulatorio a chi richiedesse tale servizio. **Andersson e collaboratori (2014):** i partecipanti erano genitori e insegnanti di 34 bambini in età prescolare con sospetto di ASD (26 ragazzi e 8 ragazze con età media di 37 mesi) selezionati da una popolazione generale. Molti dei genitori e degli insegnanti avevano avuto il loro primo sospetto riguardo lo sviluppo del bambino prima dei due anni di età. In generale, i genitori e gli insegnanti sono soddisfatti del processo diagnostico e non sono pentiti di aver partecipato a tale processo. **Ben Amor e collaboratori (2016):** il dipartimento di Psichiatria del Bambino e dell'Adolescente dell'Ospedale di Razi ha sviluppato un'unità di valutazione dei disturbi dello spettro autistico con regole diagnostiche e terapeutiche. Lo scopo dello studio è esaminare l'operatività dell'unità e la percezione dei genitori riguardo il servizio erogato da tale unità. I genitori più soddisfatti sono risultati essere quelli dei bambini senza diagnosi dei seguenti disturbi: disabilità intellettiva (p=0.02), comportamento aggressivo (p=0.04), disturbi affettivi (p=0.01) e disturbi correlati al sonno (p=0.03). **Bibliografia** • Kerrell H. Service evaluation of an autism diagnostic clinic for children. *Nurs Stand*. 2001 Jun 6-12;15(38):33-7	Il panel ha giudicato che probabilmente non vi sia incertezza o variabilità nel valore che viene attribuito agli esiti principali.

	• Andersson GW, Miniscalco C, Gillberg C. Preschoolers assessed for autism: parent and teacher experiences of the diagnostic process. *Res Dev Disabil*. 2014 Dec;35(12):3392-402 • Ben Amor A, Halayem S, Touati M, Belhadj A, Gouider R, Mrad R, Bouden A. Parental satisfaction of an assessment unit for autistic spectrum disorders. *Tunis Med*. 2016 Jun;94(6):167-172	

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ E' in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ E' in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so		

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Costi elevati ○ Costi moderati ● Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so	Vedi report valutazione economica.	Il panel ha osservato che le risorse necessarie sono legate principalmente al costo di acquisizione e di somministrazione del singolo test. Pertanto, l'entità delle risorse necessarie dipende dal numero annuale di somministrazioni

		del test in un singolo centro. Tenuta in considerazione l'esistenza di variabilità nel numero di test che vengono somministrati annualmente nei vari centri, il panel ha richiesto che la valutazione economica venisse condotta prendendo in considerazione i casi base di 10, 100 e 1000 test annui. Il panel ha esaminato i risultati della valutazione economica e osservato che in tutti e tre gli scenari i costi siano da ritenersi irrilevanti.

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Vedi report valutazione economica	Per questo criterio non è stata effettuata una valutazione formale della qualità delle prove; pertanto, non è stato formulato alcun giudizio.

Costo-efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso	Vedi report valutazione economica.	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ● Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so		

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so		Il numero elevato di falsi negativi potrebbe ridurre l'accettabilità dello strumento tra gli operatori sanitari. Il panel osserva che è stata pubblicata una versione aggiornata dello strumento

		(CARS2). Tuttavia, non sono stati ancora pubblicati studi specifici, in particolare sul questionario CARS2 ad Alto Funzionamento (CARS2-HF).
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so		

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
ACCURATEZZA DEL TEST	Molto inaccurato	Inaccurato	**Accurato**	Molto accurato		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	**Grandi**		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	**Moderati**	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALL'ACCURATEZZA DIAGNOSTICA	Molto bassa	**Bassa**	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE AGLI EFFETTI DEL TEST	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE AGLI EFFETTI DELLA GESTIONE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE AL LEGAME TRA I RISULTATI DEL TEST E LA GESTIONE CHE NE CONSEGUE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE AGLI EFFETTI	Molto bassa	**Bassa**	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	**Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità**	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	**Costi e risparmi irrilevanti**	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so

	GIUDIZI						
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	**Nessuno studio incluso**
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	**Probabilmente aumenta l'equità**	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto	**Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento**	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

APPENDICE A

APPENDICE B

Esito	Disegno dello studio	Test accuracy CoE	Effetto per 1000 pazienti / anno per la probabilità pre-test di 43%	Effetto per 1000 pazienti / anno per la probabilità pre-test di 69%	Effetto per 1000 pazienti / anno per la probabilità pre-test di 80%
Veri positivi	studio trasversale (studio di coorte)	⊕⊕◯◯ Bassa[a,b]	366 (305 a 400)	586 (490 a 642)	680 (568 a 744)
Falsi negativi			64 (30 a 125)	104 (48 a 200)	120 (56 a 232)
Veri negativi	studio trasversale (studio di coorte)	⊕⊕◯◯ Bassa[b,c]	536 (433 a 564)	291 (236 a 307)	188 (152 a 198)
Falsi positivi			34 (6 a 137)	19 (3 a 74)	12 (2 a 48)

Spiegazioni

a. Gli intervalli di confidenza per le sensibilità dei vari studi non sono sovrapposti
b. Intervallo di confidenza del summary point molto ampio
c. Gli intervalli di confidenza per le specificità dei vari studi non sono sovrapposti

Tabella GRADE delle evidenze

Sensibilità	0.85 (95% IC: 0.71 to 0.93)
Specificità	0.94 (95% IC: 0.76 to 0.99)

Prevalenza	43%	69%	80%

Esito	№ degli studi (№ di partecipanti)	Disegno dello studio	Valutazione della qualità					Effetto per 1,000 soggetti			Qualità delle prove dell'accuratezza del test
			Rischio di distorsione	Mancanza di applicabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Probabilità pre-test di 43%	Probabilità pre-test di 69%	Probabilità pre-test di 80%	
Veri positivi (con i sintomi core dell'ASD)	10 studi 1238 partecipanti [1,2,3,4,5,6,7,8,9,10]	cross-sectional (cohort type accuracy study)	non importante	non importante	serio [a]	serio [b]	nessuno	366 (305 to 400)	586 (490 to 642)	680 (568 to 744)	⊕⊕◯◯ Bassa
Falsi negativi (erroneamente classificati come non ASD)								64 (30 to 125)	104 (48 to 200)	120 (56 to 232)	
Veri negativi (senza i sintomi core dell'ASD)	10 studi 1238 partecipanti [1,2,3,4,5,6,7,8,9,10]	cross-sectional (cohort type accuracy study)	non importante	non importante	serio [c]	serio [b]	nessuno	536 (433 to 564)	291 (236 to 307)	188 (152 to 198)	⊕⊕◯◯ Bassa
Falsi positivi (classificati erroneamente come aventi i sintomi core dell'ASD)								34 (6 to 137)	19 (3 to 74)	12 (2 to 48)	

Spiegazioni

a. Gli intervalli di confidenza per le sensibilità dei vari studi non sono sovrapposti
b. Intervallo di confidenza del summary point molto ampio
c. Gli intervalli di confidenza per le specificità dei vari studi non sono sovrapposti

Bibliografia

1. Chlebowski C, Green JA, Barton ML, Fein D. Using the childhood autism rating scale to diagnose autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2010 Jul;40(7):787-99
2. Matson J, Mahan S, Hess J, Fodstad J, Neal D. Convergent validity of the Autism Spectrum Disorder-Diagnostic for Children (ASD-DC) and Childhood Autism Rating

Scales (CARS). *Research in Autism Spectrum Disorders* - RES AUTISM SPECTR DISORD. 1 ottobre 2010; 4:633–8

3. Mayes SD, Calhoun SL, Murray MJ, Morrow JD, Yurich KK, Mahr F, Cothren S, Purichia H, Bouder JN, Petersen C. Comparison of scores on the Checklist for Autism Spectrum Disorder, Childhood Autism Rating Scale, and Gilliam Asperger's Disorder Scale for children with low functioning autism, high functioning autism, Asperger's disorder, ADHD, and typical development. *J Autism Dev Disord*. 2009 Dec;39(12):1682-93
4. Mayes SD, Calhoun SL, Murray MJ, Pearl A, Black A, Tierney CD. Final DSM-5 under-identifies mild Autism Spectrum Disorder: Agreement between the DSM-5, CARS, CASD, and clinical diagnoses. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 1 febbraio 2014;8(2):68–73
5. Miller LE, Burke JD, Robins DL, Fein DA. Diagnosing Autism Spectrum Disorder in Children with Low Mental Age. *J Autism Dev Disord*. 2019 Mar;49(3):1080-1095
6. Pondé MP, Rousseau C, Carlos MA. Pervasive developmental disorder in the children of immigrant parents: comparison of different assessment instruments. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013 Nov;71(11):877-82
7. Rellini E, Tortolani D, Trillo S, Carbone S, Montecchi F. Childhood Autism Rating Scale (CARS) and Autism Behavior Checklist (ABC) correspondence and conflicts with DSM-IV criteria in diagnosis of autism. *J Autism Dev Disord*. 2004 Dec;34(6):703-8
8. Russell PS, Daniel A, Russell S, Mammen P, Abel JS, Raj LE, Shankar SR, Thomas N. Diagnostic accuracy, reliability and validity of Childhood Autism Rating Scale in India. *World J Pediatr*. 2010 May;6(2):141-7
9. Ventola PE, Kleinman J, Pandey J, Barton M, Allen S, Green J, Robins D, Fein D. Agreement among four diagnostic instruments for autism spectrum disorders in toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2006 Oct;36(7):839-47
10. Wiggins LD, Robins DL. Brief report: excluding the ADI-R behavioral domain improves diagnostic agreement in toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2008 May;38(5):972-6

FOREST PLOT e RISCHIO DI BIAS

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Chlebowski 2010 CARS	155	5	81	113	0.66 [0.59, 0.72]	0.96 [0.90, 0.99]
Matson 2010 CARS	10	3	7	17	0.59 [0.33, 0.82]	0.85 [0.62, 0.97]
Mayes 2009 CARS	184	0	6	76	0.97 [0.93, 0.99]	1.00 [0.95, 1.00]
Mayes 2014 CARS	88	1	1	43	0.99 [0.94, 1.00]	0.98 [0.88, 1.00]
Miller 2018 CARS	29	5	3	11	0.91 [0.75, 0.98]	0.69 [0.41, 0.89]
Ponde 2013 CARS	18	0	26	5	0.41 [0.26, 0.57]	1.00 [0.48, 1.00]
Rellini 2004 CARS	54	0	9	1	0.86 [0.75, 0.93]	1.00 [0.03, 1.00]
Russell 2010 CARS	76	10	11	3	0.87 [0.79, 0.94]	0.23 [0.05, 0.54]
Ventola 2006 CARS	32	0	4	9	0.89 [0.74, 0.97]	1.00 [0.66, 1.00]
Wiggins 2008 CARS	52	5	21	64	0.71 [0.59, 0.81]	0.93 [0.84, 0.98]

Summary ROC plot

Sensibilità complessiva (IC 95%): 0.85 (0.71 – 0.93)
Specificità complessiva (IC 95%): 0.94 (0.76 – 0.99)

GARS

Evidence to Decision Framework

Per la diagnosi di disturbo dello spettro autistico (ASD) (sintomi nucleari) in bambini e adolescenti con sospetto ASD bisognerebbe utilizzare Autism Gilliam Autism Rating Scale (GARS) in aggiunta all'osservazione e al colloquio clinico (OCC)?	
POPOLAZIONE:	Bambini e adolescenti con sospetto ASD
INDEX TEST:	GARS e osservazione e colloquio clinico (OCC)
REFERENCE TEST:	OCC solamente
SETTING:	Ambulatoriale e Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Sistema Sanitario Nazionale
BACKGROUND:	Linee Guida ISS trattamento e diagnosi ASD in bambini e adolescenti
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Arduino Maurizio, Bellosio Cristina, Biasci Sandra, Buono Serafino, Cappa Corrado, Cordò Concetta, Di Tommaso Emanuela, Duff Clelia Maria, Felici Claudia, Massagli Angelo, Molteni Massimo, Nardocci Francesco, Reali Laura, Schunemann Holger, Tancredi Raffaella, Valeri Giovanni, Venturini Lorella Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: nessuno Membri assenti: Zuddas Alessandro Tutti i membri hanno approvato la formulazione del testo della raccomandazione sottoposta a consultazione pubblica, revisione esterna e la formulazione finale del testo della raccomandazione.

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Si veda **Premessa** e capitolo **Strumenti strutturati e standardizzati di supporto alla diagnosi diretti al bambino e adolescente** della sezione **INTERVENTI DIAGNOSTICI** della Linea Guida	

Accuratezza del test

Quanto è accurato il test?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto inaccurato ○ Inaccurato ○ Accurato ○ Molto accurato ○ Varia ○ Non so	Test di precisione GARS vs OCC ▪ Sensibilità: 0,50 (95% IC: 0,41 a 0,60) ▪ Specificità: 0,78 (95% IC: 0,70 a 0,84) **Bibliografia** ● Ringwood, K., Predicting autism spectrum disorder in early childhood clinical assessments. Dissertation Abstracts International: Section B: *The Sciences and Engineering*, 2011. 71(8-B): p. 5142	Considerata la scarsa accuratezza diagnostica dello strumento, Il panel decide di non procedere con la valutazione di questo strumento.

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
Problema	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
Accuratezza del test	**Molto inaccurato**	Inaccurato	Accurato	Molto accurato		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
●	○	○	○	○

FOREST PLOT e RISCHIO DI BIAS

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Ringwood 2011 GARS	55	33	54	114	0.50 [0.41, 0.60]	0.78 [0.70, 0.84]

Report analisi economica

1. METODI

1.1 Literature Review

È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura al fine di individuare gli studi che avessero ad oggetto analisi economiche relative al consumo di risorse in termini di ricorso a strumenti diagnostici per la valutazione dei sintomi propri dello spettro autistico (ASD), nonché studi riguardanti analisi di costo-efficacia sulla medesima categoria di strumenti.
La revisione è stata condotta interrogando i seguenti database:

- PubMed;
- MedLine;
- Embase;
- PsycINFO;
- EconLit.

I dati estratti dagli studi individuati sono stati utilizzati per informare un'analisi economica per la stima delle risorse mediamente assorbite su base annuale da un bambino/adolescente con ASD. La revisione ha altresì considerato il reperimento di documenti utili per la realizzazione dell'analisi economica da letteratura grigia.

1.2 Activity Based Costing Analysis

L'analisi economica è stata condotta secondo le metodiche dell'Activity Based Costing (ABC). Tale strumento per la determinazione dell'assorbimento delle risorse e la successiva valutazione del costo pieno dell'intervento oggetto dell'analisi si compone di tre fasi:

1. *Identificazione delle risorse*, in cui sono identificate le risorse necessarie all'erogazione delle terapie farmacologiche in esame, distinguendo ruoli e tempistiche in ciascuna fase nonché i segmenti in cui è scomponibile il processo, permettendo di associare il costo relativo a ciascuna operazione effettuata, o unità di materiale utilizzata, e consentendo di calcolare il costo pieno di tali sub-attività;
2. *Misurazione dei costi*, in cui, identificate le risorse necessarie all'erogazione dei trattamenti considerati, ne è effettuata la misurazione in termini di costo facendo riferimento a fonti quali: Tariffario DRG, Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali, letteratura scientifica, etc.
3. *Valorizzazione dei risultati*: i valori monetari sono attribuiti ai rispettivi driver di costo, permettendo di determinare il valore pieno di ciascuna azione realizzata e del processo di erogazione nel suo complesso [1].

L'analisi economica considera quattro macrocategorie di assorbimento risorse legate all'erogazione delle terapie oggetto di analisi:

- costo di acquisizione e training degli strumenti diagnostici (Tabella 1);
- costo di somministrazione degli strumenti diagnostici (Tabella 2);
- costi indiretti dovuti alle perdite di produttività (Tabella 6);
- costi delle spese legali associate ad una erronea diagnosi (Tabella 8).

I risultati sono, dunque, espressi in termini di costo pieno annuale degli interventi farmacologici oggetto di analisi. Nel presente studio è stata altresì condotta un'analisi univariata al fine di determinare i parametri la cui variazione determina lo scostamento maggiore rispetto ai risultati inizialmente ottenuti.

2. RISULTATI

2.1 Literature Review

La strategia di ricerca non ha prodotto alcun record utile per la stima delle risorse assorbite dall'utilizzo degli strumenti diagnostici oggetto di analisi. Si è dunque proceduto alla ricerca di record idonei in letteratura grigia.

2.2 Analisi economica

2.2.1 Costi diretti

2.2.1.1 Acquisizione e training degli strumenti diagnostici

La Tabella 1 riporta i costi di acquisizione dei kit comprendenti i questionari e il materiale reperiti in letteratura grigia. In particolare, per quanto concerne il costo del kit di somministrazione dei questionari, ove la reference riportava anche il numero dei questionari somministrabili, tale costo è stato diviso per il numero di questionari contenuti nel kit al fine di individuare il costo unitario di acquisizione. In merito all'ulteriore materiale presente nel kit (ad esempio: il manuale d'uso), il relativo costo di acquisizione è stato allocato alla singola somministrazione del questionario assumendo tre diversi scenari basati su un numero di diagnosi realizzate in ciascuna struttura erogante pari rispettivamente a 10, 100 e 1.000.

Dalla Tabella 1, riportante il costo di acquisizione per ciascuno degli strumenti diagnostici considerati, si evince come, per lo scenario che assume un numero pari a 1.000 diagnosi per ogni kit acquistato, lo strumento associato al costo maggiore sia il questionario ADI-R

(€19,14) mentre il test associato all'assorbimento di risorse più basso (€0,00) in termini di costi di acquisizione è l'OCC, essendo questo strumento basato sulla valutazione del comportamento del paziente da parte di vari esperti clinici. Al netto dell'OCC, lo strumento diagnostico associato all'assorbimento di risorse minore è l'ASRS, con un costo unitario pari a €0,29. Anche il test DISCO è stato associato ad un costo unitario nullo, ma tale valutazione risente del bias dovuto al mancato reperimento di un valore di acquisizione associato a tale strumento.

Nello scenario che prevede la realizzazione di un numero di diagnosi pari a 100, il test associato al costo di acquisizione maggiore risulta essere l'ADOS, con un assorbimento risorse pari a €33,95, mentre lo strumento con il minore impatto in termini di risorse assorbite, al netto dell'OCC è il GARS con un costo pari ad €1,00.

Infine, nello scenario che prevede un numero di diagnosi realizzate pari a 10, lo strumento diagnostico meno impattante in termini di risorse è ancora una volta il GARS (€1,00), mentre l'ADOS, con un assorbimento risorse pari a €300,23, risulta anche in questo scenario il questionario associate al costo più elevato.

Tabella 1 – *Costo unitario di acquisizione degli strumenti diagnostici per ASD*

Test	Costo unitario questionario	Kit (Manuale + Materiale)	Kit (Manuale + Materiale) [CU]	Totale costi di acquisizione
1000 diagnosi				
OCC	€ 0,00	N/A	N/A	**€ 0,00**
ADI-R [2]	€ 19,00	€ 135,00	€ 0,14	**€ 19,14**
CARS [3]	€ 3,00	€ 75,00	€ 0,08	**€ 3,08**
ADOS [4]	€ 4,37	€ 2.958,60	€ 2,96	**€ 7,33**
GARS [5]	€ 1,00	€ 0,00	€ 0,00	**€ 1,00**
DISCO [8]	€ 0,00	€ 1.506,71	€ 1,51	**€ 1,51**
CASD [6]	€ 4,00	€ 20,00	€ 0,02	**€ 4,02**
ASRS [7]	€ 0,20	€ 90,00	€ 0,09	**€ 0,29**
100 diagnosi				
OCC	€ 0,00	N/A	N/A	**€ -**
ADI-R [2]	€ 19,00	€ 135,00	€ 1,35	**€ 20,35**
CARS [3]	€ 3,00	€ 75,00	€ 0,75	**€ 3,75**
ADOS [4]	€ 4,37	€ 2.958,60	€ 29,59	**€ 33,95**
GARS [5]	€ 1,00	€ 0,00	€ 0,00	**€ 1,00**
DISCO [8]	€ 0,00	€ 1.506,71	€ 15,07	**€ 15,07**
CASD [6]	€ 4,00	€ 20,00	€ 0,20	**€ 4,20**
ASRS [7]	€ 0,20	€ 90,00	€ 0,90	**€ 1,10**
10 diagnosi				

OCC	€ 0,00	N/A	N/A	**€ -**
ADI-R [2]	€ 19,00	€ 135,00	€ 13,50	**€ 32,50**
CARS [3]	€ 3,00	€ 75,00	€ 7,50	**€ 10,50**
ADOS [4]	€ 4,37	€ 2.958,60	€ 295,86	**€ 300,23**
GARS [5]	€ 1,00	€ 0,00	€ 0,00	**€ 1,00**
DISCO [8]	€ 0,00	€ 1.506,71	€ 150,67	**€ 150,67**
CASD [6]	€ 4,00	€ 20,00	€ 2,00	**€ 6,00**
ASRS [7]	€ 0,20	€ 90,00	€ 9,00	**€ 9,20**

2.2.1.2 Somministrazione degli strumenti diagnostici

La Tabella 2 riporta i costi associati all'impiego di professionisti sanitari per la realizzazione della diagnosi di ASD. In particolare, per l'OCC si è assunto che la tempistica associata al medico (75 minuti) per la valutazione del paziente sia riferita ad un panel di 5 medici che intervengono in tempi diversi per la determinazione della diagnosi. Da tale tabella si evince come lo strumento diagnostico associato alla tempistica più lunga, e quindi anche al più alto assorbimento di risorse sia l'OCC, con un impiego di professionisti sanitari per 375 minuti ed un costo unitario di erogazione pari a €281,06. Al contrario, l'impiego degli strumenti diagnostici GARS e CARS sono associati all'assorbimento di risorse più basso pari a €10,16 ed un tempo medio di somministrazione del questionario pari a 13 minuti.

Nell'analisi si è altresì assunto che, per l'accoglienza e la gestione dei pazienti e dei caregiver all'arrivo presso la struttura, vi sia un tempo medio pari a due minuti destinati al paziente da parte dello staff amministrativo.

Tabella 2 – *Costo dei professionisti sanitari per strumento diagnostico e tempi di somministrazione dei questionari per figura professionale*

	Infermiere	Medico	Tecnico	Psicologo	Biologo	Fisioterapista	Staff Amm.	COSTO TOTALE
Costo/minuto	**€ 0,26 [9]**	**€ 0,75 [9]**	**€ 0,20 [9]**	**€ 0,24 [9]**	**€ 0,26 [9]**	**€ 0,24 [9]**	**€ 0,22 [9]**	
OCC	0	375 [10]	0	0	0	0	2*	**€ 281,06**
ADI-R	0	90 [11]	0	0	0	0	2*	**€ 67,78**
CARS	0	13 [11]	0	0	0	0	2*	**€ 10,16**
ADOS	0	38 [11]	0	0	0	0	2*	**€ 28,87**
GARS	0	13 [12]	0	0	0	0	2*	**€ 10,16**
DISCO	0	150 [11]	0	0	0	0	2*	**€ 112,68**
CASD	0	15 [13]	0	0	0	0	2*	**€ 11,66**
ASRS	0	20 [15]	0	0	0	0	2*	**€ 15,40**

Amm.: amministrativo; (*) Assunzione

2.2.1 Costi indiretti

L'analisi ha inoltre preso in considerazione la perdita di produttività in cui incorrono i caregiver dei pazienti per rendere possibile la somministrazione del test.

Sulla base dei dati riportati in Tabella 3, elaborati dall'Istituto Italiano di Statistica [16], è stato preso in considerazione per la determinazione di tali perdite di produttività il 53,40% dei caregiver che risultano lavorativamente impiegati.

Tabella 3 – *Distribuzione caregiver per stato di impiego*

STATO D'IMPIEGO	% [16]
Impiegato	53,40%
Disoccupato in cerca di lavoro	26,70%
Pensionato	13,30%
Disoccupato o in cerca di lavoro	0,00%
Studente	0,00%
Altro	6,70%
TOTALE	**100,00%**

Tale sottogruppo di caregiver è stato distribuito sulla base dei dati da report *Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019* [17] in cui è indicata la percentuale di lavoratori afferenti a quattro macroclassi di impiego, a cui corrispondono altrettante macroclassi remunerative (Tabella 4):

- dirigenti;
- manager di livello intermedio;
- impiegati;
- lavoratori/apprendisti.

Tabella 4 – *Distribuzione caregiver per classe lavorativa*

CLASSE LAVORATIVA	DISTRIBUZIONE PER CLASSE LAVORATIVA [17]
Dirigenti	1,30%
Manager (livello intermedio)	4,40%
Impiegato	36,00%
Lavoratore/Apprendista	58,30%
TOTALE	**100,00%**

Tale distribuzione è stata utilizzata per pesare la perdita di produttività oraria media dei caregiver considerando le macroclassi retributive riportate in Tabella 5.

Tabella 5 – *Guadagno orario per classe lavorativa*

CLASSE LAVORATIVA	GUADAGNO ANNUALE [17]	GUADAGNO ORARIO*
Dirigenti	€ 101.096,00	**€ 48,60**
Manager (livello intermedio)	€ 54.136,00	**€ 26,03**
Impiegato	€ 30.770,00	**€ 14,79**
Lavoratore/Apprendista	€ 24.780,00	**€ 11,91**

(*) È stata considerata una media di 40 ore lavorative settimanali

Per la determinazione dei costi indiretti determinati dalla perdita di produttività dei caregiver, è stato necessario realizzare le seguenti assunzioni:

- indipendentemente dalla categoria di impiego, il numero di ore settimanali considerato è pari a 40;
- indipendentemente dallo strumento diagnostico considerato, il numero di ore lavorative perse, tenendo conto che per ciascun test è necessario che il caregiver accompagni il paziente presso la struttura sanitaria e che debba essere presente durante tutta la durata del test, è stato assunto pari a cinque;
- si è assunto per la determinazione dei risultati del base-case che la totalità dei caregiver non sia beneficiario di Legge 104/1992.

Tabella 6 – *Perdita di produttività totale (Totale costi indiretti)*

	% di pazienti di ciascuna classe lavorativa	Totale ore lavorative perse	Perdita di produttività totale basata sul guadagno orario
Dirigenti	1,30%	0,0	€ 1,69
Manager (livello intermedio)	4,40%	0,1	€ 3,06
Impiegato	36,00%	1,0	€ 14,22
Lavoratore/Apprendista	58,30%	1,6	€ 18,54
COSTO TOTALE della perdita di produttività			**€ 37,51**
Perdita di produttività media per caregiver (non beneficiario di Legge 104)			**€ 70,24**

Sulla base delle assunzioni sopraelencate, è stata determinata una perdita di produttività media associata all'erogazione dei test diagnostici pari a €70,24.

L'analisi delle risorse assorbite, tenuto dunque conto dei fattori che influenzano la

determinazione dei costi diretti ed indiretti associati alla realizzazione della diagnosi di ASD mediante gli strumenti diagnostici inclusi nella presente valutazione, ha portato alla definizione dell'assorbimento di risorse totale di ciascuno strumento.
Il test OCC risulta essere quello associato al consumo di risorse maggiore, pari a €351,30, sia nello scenario che prevede la realizzazione di un numero di diagnosi pari a 1.000 che in quello che ipotizza un numero di diagnosi pari a 100, mentre, nei medesimi scenari, lo strumento diagnostico meno costoso il GASD (€81,40).
Nello scenario che prevede un numero di diagnosi pari a 10 per ciascuna acquisizione, l'ADOS è invece lo strumento diagnostico maggiormente impattante sulle risorse, con un costo unitario di erogazione, tenuto costo dei costi di acquisizione, dei professionisti e delle perdite di produttività, pari a €399,34, mentre anche in questo caso il GARS è il test associato al costo più basso (€81,40).

Tabella 7 – *Costo totale di somministrazione per strumento diagnostico*

STRUMENTO DIAGNOSTICO	COSTO DI ACQUISIZIONE	COSTO PROFESSIONISTI SANITARI	PERDITA DI PRODUTTIVITA' (CAREGIVER)	COSTO TOTALE
1000 diagnosi				
OCC	€ 0,00	€ 281,06	€ 70,24	**€ 351,30**
ADI-R	€ 19,14	€ 67,78	€ 70,24	**€ 157,16**
CARS	€ 3,08	€ 10,16	€ 70,24	**€ 83,48**
ADOS	€ 7,33	€ 28,87	€ 70,24	**€ 106,44**
GARS	€ 1,00	€ 10,16	€ 70,24	**€ 81,40**
DISCO	€ 1,51	€ 112,68	€ 70,24	**€ 184,43**
CASD	€ 4,02	€ 11,66	€ 70,24	**€ 85,92**
ASRS	€ 0,29	€ 15,40	€ 70,24	**€ 85,93**
100 diagnosi				
OCC	€ 0,00	€ 281,06	€ 70,24	**€ 351,30**
ADI-R	€ 20,35	€ 67,78	€ 70,24	**€ 158,37**
CARS	€ 3,75	€ 10,16	€ 70,24	**€ 84,15**
ADOS	€ 33,95	€ 28,87	€ 70,24	**€ 133,06**
GARS	€ 1,00	€ 10,16	€ 70,24	**€ 81,40**
DISCO	€ 15,07	€ 112,68	€ 70,24	**€ 197,99**
CASD	€ 4,20	€ 11,66	€ 70,24	**€ 86,10**
ASRS	€ 1,10	€ 15,40	€ 70,24	**€ 86,74**
10 diagnosi				
OCC	€ 0,00	€ 281,06	€ 70,24	**€ 351,30**
ADI-R	€ 32,50	€ 67,78	€ 70,24	**€ 170,52**
CARS	€ 10,50	€ 10,16	€ 70,24	**€ 90,90**

ADOS	€ 300,23	€ 28,87	€ 70,24	**€ 399,34**
GARS	€ 1,00	€ 10,16	€ 70,24	**€ 81,40**
DISCO	€ 150,67	€ 112,68	€ 70,24	**€ 333,59**
CASD	€ 6,00	€ 11,66	€ 70,24	**€ 87,90**
ASRS	€ 9,20	€ 15,40	€ 70,24	**€ 94,84**

2.2.2 Analisi di sensitività univariata (One-Way Analysis – OWA)

Al fine di ridurre l'incertezza che caratterizza i parametri considerati nell'analisi e dunque i risultati ottenuti in termini di costo medio di erogazione delle alternative diagnostiche investigate, è stata condotta un'analisi di sensitività deterministica ad una via che tiene conto dei range di scostamento dei parametri analizzati.

2.2.2.1 OWA - OCC

Come è possibile osservare in Figura 1, il parametro la cui variazione influenza maggiormente i risultati ottenuti nello scenario base per l'OCC è il numero di medici che intervengono nel panel di valutazione: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di diagnosi a €421,46; al contrario, una riduzione nel numero di medici nel panel dell'OCC comporta una riduzione del costo medio di diagnosi pari a €281,15.

Figura 1 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) - OCC*

2.2.2.1 OWA – ADI-R

Come è possibile osservare in Figura 2, il parametro la cui variazione influenza maggiormente i risultati ottenuti nello scenario base per l'ADI-R è il numero di ore lavorative perse da parte dei caregiver che non beneficiano della Legge 104/1992: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di diagnosi a €175,94; al contrario, una riduzione di tale parametro comporta una riduzione del costo medio di diagnosi pari a €140,81.

Figura 2 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – ADI-R*

2.2.2.2 OWA – CARS

Come è possibile osservare in Figura 3, il parametro la cui variazione influenza maggiormente i risultati ottenuti nello scenario base per il CARS è il numero di ore lavorative perse da parte dei caregiver che non beneficiano della Legge 104/1992: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di diagnosi a €66,59; al contrario, una riduzione di tale parametro comporta una riduzione del costo medio di diagnosi pari a €101,71.

Figura 3 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – CARS*

2.2.2.3 OWA – ADOS

Come è possibile osservare in Figura 4, il parametro la cui variazione influenza maggiormente i risultati ottenuti nello scenario base per l'ADOS è il numero di ore lavorative perse da parte dei caregiver che non beneficiano della Legge 104/1992: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di diagnosi a €150,63; al contrario, una riduzione di tale parametro comporta una riduzione del costo medio di diagnosi pari a €115,51.

Figura 4 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – ADOS*

2.2.2.4 OWA – GARS

Come è possibile osservare in Figura 5, il parametro la cui variazione influenza maggiormente i risultati ottenuti nello scenario base per la GARS è il numero di ore lavorative perse da parte dei caregiver che non beneficiano della Legge 104/1992: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di diagnosi a €98,96; al contrario, una riduzione di tale parametro comporta una riduzione del costo medio di diagnosi pari a €63,84.

Figura 5 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – GARS*

2.2.2.5 OWA – DISCO

Come è possibile osservare in Figura 6, il parametro la cui variazione influenza maggiormente i risultati ottenuti nello scenario base per la DISCO è il tempo destinato alla compilazione del questionario da parte del medico: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di diagnosi a €226,06; al contrario, una riduzione di tale parametro comporta una riduzione del costo medio di diagnosi pari a €169,93.

Figura 6 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – DISCO*

2.2.2.6 OWA – CASD

Come è possibile osservare in Figura 7, il parametro la cui variazione influenza maggiormente i risultati ottenuti nello scenario base per la CASD è il numero di ore lavorative perse da parte dei caregiver che non beneficiano della Legge 104/1992: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di diagnosi a €103,86; al contrario, una riduzione di tale parametro comporta una riduzione del costo medio di diagnosi pari a €68,74.

Figura 7 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – CASD*

2.2.2.7 OWA – ASRS

Come è possibile osservare in Figura 8, il parametro la cui variazione influenza maggiormente i risultati ottenuti nello scenario base per la ASRS è il numero di ore lavorative perse da parte dei caregiver che non beneficiano della Legge 104/1992: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di diagnosi a €104,30; al contrario, una riduzione di tale parametro comporta una riduzione del costo medio di diagnosi pari a €69,18.

Figura 8 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – ASRS*

2.2.3 Spese legali

È stata infine inclusa nello studio l'analisi relativa alle spese legali eventualmente sostenute per la gestione dei casi di erronea diagnosi da parte del medico o di utilizzo improprio degli strumenti diagnostici.

Al fine di determinare il numero di casi di errata diagnosi è stata pesata la popolazione italiana nelle fasce comprese dai 0 ai 19 anni per il tasso di incidenza di casi di ASD [18]. Questa analisi ha portato all'individuazione di un numero di casi di ASD in Italia pari a 41.717. È stata successivamente realizzata una inferenza statistica per determinare la popolazione italiana nelle fasce d'età comprese nell'analisi con sospetto autismo.

Tabella 8 – *Popolazione target [16]*

Età	Maschi	Femmine	Totale	Incidenza ASD	Maschi con ASD	Femmine con ASD
0-4	1.249.919	1.181.740	**2.431.659**	0,38% [18]	4.750	4.491
5-9	1.432.161	1.351.543	**2.783.704**		5.442	5.136
10-14	1.475.522	1.389.291	**2.864.813**		5.607	5.279
15-19	1.504.897	1.393.182	**2.898.079**		5.719	5.294

Casi di ASD per sesso		**21.517**	**20.200**
Casi di ASD (totali)	74,00% [19]	**41.717**	
Probabilità pre-test di "no ASD"	26,00%	**14.657**	
CASI DI SOSPETTA ASD	**100,00%**	**56.374**	

A tal fine è stato fatto riferimento alla review di Randall et al. (2018) in cui mediante, considerando tutti gli strumenti diagnostici considerati, il 74% dei pazienti diagnosticati con ASD sviluppavano effettivamente i disturbi dello spettro autistico. A partire da tale dato è stata determinata la popolazione italiana con sospetta sindrome di autismo che si sottopone ad esame diagnostico pari a 56.374 individui (Tabella 8).

Tabella 9 – *Costo delle spese legali per erronea diagnosi*

POPOLAZIONE TARGET	**56.374**
% ricorsi	10,78% [20]
Costo medio / ricorso	€ 6.999,00 [20]
N° totale ricorsi	6.077
Costo totale (ricorsi)	**€ 42.534.364,21**
Valore medio rimborso	€ 1.775,42* [21]
% ricorsi con rimborso	1,70% [22]
N° ricorsi con rimborso	103
Costo totale (rimborsi)	**€ 183.423,08**
Costo totale (ricorsi + rimborsi)	**€ 42.717.787,29**
Costo totale (ricorsi + rimborsi) / paziente	**€ 757,75**

5% (ricorsi che vanno a buon fine) del 34% (ricorsi civili accettati)

In Italia, da ultimo rapporto ANIA (*Associazione Italiana fra le Imprese Assicuratrici*) [20] emerge come nel 2012, su 107.448 medici impiegati nel Sistema Sanitario Nazionale (SSN), siano state registrate 11.759 denunce. La probabilità, dunque, che un medico subisca un ricorso nell'arco di un anno è pari al 10,78%. Pesando tale dato per la popolazione target qui considerata, si determina un numero medio di denunce pari a 6.077 associate ad un costo totale di gestione di tali ricorsi di circa €42 milioni (assumendo un costo unitario di €6.999 [20]). Di tali ricorsi, solo circa l'1,70% [22] dei procedimenti civili a carico di esercenti le professioni sanitarie non si conclude con un proscioglimento dell'operatore, pari, dunque, nel caso in analisi a 103 procedimenti. Assumendo un risarcimento medio pari a €1.775,42 [21] per ciascun caso che veda confermata la responsabilità dell'operatore sanitario, il costo totale dei risarcimenti per errata diagnosi di ASD ammonta a €183.423,08.

Sommando a tale valore il costo dei procedimenti penali, le spese legali totali sostenute risultano pari a €42.717.787, 29, ovvero a €757,75 per ciascuna diagnosi realizzata (Tabella 9).

Tabella 10 – *Costo totale di somministrazione e spese legali per strumento diagnostico*

TEST	COSTO DI EROGAZIONE	SPESE LEGALI	COSTO TOTALE
1000 diagnosi			
OCC	€ 351,30	€ 757,75	**€ 1.109,05**
ADI-R	€ 157,16	€ 757,75	**€ 914,91**
CARS	€ 83,48	€ 757,75	**€ 841,22**
ADOS	€ 106,44	€ 757,75	**€ 864,18**
GARS	€ 81,40	€ 757,75	**€ 839,15**
DISCO	€ 184,43	€ 757,75	**€ 942,18**
CASD	€ 85,92	€ 757,75	**€ 843,67**
ASRS	€ 85,93	€ 757,75	**€ 843,68**
100 diagnosi			
OCC	€ 351,30	€ 757,75	**€ 1.109,05**
ADI-R	€ 158,37	€ 757,75	**€ 916,12**
CARS	€ 84,15	€ 757,75	**€ 841,90**
ADOS	€ 133,06	€ 757,75	**€ 890,81**
GARS	€ 81,40	€ 757,75	**€ 839,15**
DISCO	€ 197,99	€ 757,75	**€ 955,74**
CASD	€ 86,10	€ 757,75	**€ 843,85**
ASRS	€ 86,74	€ 757,75	**€ 844,49**
10 diagnosi			
OCC	€ 351,30	€ 757,75	**€ 1.109,05**
ADI-R	€ 170,52	€ 757,75	**€ 928,27**
CARS	€ 90,90	€ 757,75	**€ 848,65**
ADOS	€ 399,34	€ 757,75	**€ 1.157,09**
GARS	€ 81,40	€ 757,75	**€ 839,15**
DISCO	€ 333,59	€ 757,75	**€ 1.091,34**
CASD	€ 87,90	€ 757,75	**€ 845,65**
ASRS	€ 94,84	€ 757,75	**€ 852,59**

Considerando tali spese legali insieme al costo di erogazione per ciascuno strumento diagnostico è stato possibile identificare i costi in Tabella 10, da cui risulta che lo strumento diagnostico associato al consumo di risorse maggiore è l'OCC, con un costo pari a €1.109,05 in tutti gli scenari considerati (1.000, 100 e 10 diagnosi) mentre lo strumento associato al

consumo di risorse più basso è il GARS, anch'esso in tutti gli scenari in analisi, con un costo pari a €839,15 per diagnosi.

3. CONCLUSIONI

La presente analisi ha determinato, a livello più alto di accuratezza, mediante la realizzazione di una analisi della letteratura disponibile e la conduzione di un'analisi economica, i costi associati alla realizzazione della diagnosi di ASD in pazienti pediatrici.
Da tale analisi è emerso che il test ADI-R risulta essere quello associato al consumo di risorse maggiore, pari a €19,14, mentre lo strumento diagnostico meno costoso è l'ASRS (€0,29) per lo scenario che prevede la realizzazione di un numero di diagnosi pari a 1.000. Nello scenario che assume 100 diagnosi, invece, l'ADOS è il test con il costo maggiore (€33,95), mentre il GARS quello associato con costo minore (€1,00). I due test si confermano rispettivamente quelli associati al costo maggiore (€300,23) e minore (€1,00) anche nello scenario che prevede la realizzazione di soli 10 diagnosi.
L'analisi di sensitività univariata ha messo in luce come, nella maggior parte dei test diagnostici, i parametri che impattano di più sul costo della diagnosi non sono direttamente controllabili dalla struttura erogante, come ad esempio il numero di ore di produttività perse e destinate alla somministrazione del questionario da parte dei caregiver che non beneficiano della Legge 104/1992 o la retribuzione media di alcune categorie di lavoratori. Al netto di tali parametri, la struttura potrebbe intervenire sulle tempistiche di erogazione dei questionari ed organizzarsi in maniera tale da ridurre la variabilità associata alla durata di somministrazione in modo da impegnare le figure professionali che intervengono per meno tempo.
In generale, assumendo la medesima specificità e sensibilità per tutti gli strumenti diagnostici qui considerati, l'analisi suggerisce una convenienza economica nel ricorrere a test che impiegano il professionista sanitario per meno tempo, come ad esempio il GARS e il CARS rispetto ad alternative diagnostiche basate sulla valutazione da parte più clinici, come ad esempio l'OCC.

BIBLIOGRAFIA

1. Ruggeri M, Basile M, Armuzzi A, Cicchetti A. Activity-based costing and budget analysis of vedolizumab versus conventional treatments in ulcerative colitis and Crohn's disease: Analisi Organizzativa e di Budget Dell'introduzione di Vedolizumab Vs Terapie Tradizionali in Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn. *Global & Regional Health*

Technology Assessment. 4 agosto 2017;4(1):88–99
2. Giunti Psychometrics – Disponibile a: https://www.giuntios.it/catalogo/test/adi-r;
3. Giunti Psychometrics – Disponibile a: https://www.giuntios.it/catalogo/test/cars2;
4. Hogrefe – Disponibile a: https://www.hogrefe.it/catalogo/test/bambini-e-adolescenti/ados-2-autism-diagnostic-observation-schedule-second-edition/;
5. Omega Edizioni – Disponibile a: http://www.ediomega.com/libro_dettaglio.php?id=1&sub_id=13&bookid=338;
6. Giunti Psychometrics – Disponibile a: https://www.giuntios.it/catalogo/test/casd;
7. Giunti Psychometrics – Disponibile a: https://www.giuntios.it/catalogo/test/asrs;
8. Autism Network Scotland – Disponibile a: http://www.autismnetworkscotland.org.uk/th_event/glasgow-diagnostic-interview-for-social-communication-disorders-disco-training/;
9. Agenzia per la Rappresentanza Negoziale nelle Pubbliche Amministrazioni; Retribuzioni Medie Pro-Capite nella Pubblica Amministrazione e nel Settore Privato – Disponibile a: https://www.aranagenzia.it/statistiche-e-pubblicazioni/dati-statistici.html;
10. First, M. B. (2014). Structured clinical interview for the DSM (SCID). The encyclopedia of clinical psychology, 1-6;
11. Diagnostic instruments for autism spectrum disorder - New Zealand Guidelines (2011) – Disponibile a: https://www.health.govt.nz/system/files/documents/pages/asd_instruments_summary.pdf;
12. Gilliam, J. E. (2006). Gilliam autism rating scale–second edition (GARS-2). Austin, TX: Pro-Ed.;
13. WPS Unlocking Potential: (CASD) Checklist for Autism Spectrum Discorder – Disponibile a: https://www.wpspublish.com/store/p/2698/casd-checklist-for-autism-spectrum-discorder;
14. Gillberg Neuropsychiatry Center Sahlgrenska Academy – Disponibile a: https://gillbergcentre.gu.se/english/research/screening-questionnaires/asdi;
15. MHS Assessment – Disponibile a: https://www.mhs.com/MHS-Assessment?prodname=asrs;
16. Istituto Italiano di Statistica (ISTAT) – Disponibile a: https://www.istat.it/it/archivio/104719;
17. Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019: L'analisi del mercato retributivo Italiano – dati aggiornati al secondo semestre 2018 – Disponibile a: https://www.jobpricing.it/blog/project/salary-outlook-2019-prima-edizione/;
18. Istituto Superiore di Sanità (ISS) - Strumenti per la sorveglianza e la presa in carico delle persone con autismo: il ruolo dei pediatri nel riconoscimento dei bambini a rischio nei primi 24 mesi di vita. ISS, Roma, 3-4 novembre 2016 – Disponibile a: http://old.iss.it/binary/auti/cont/Dr.sse_Chiarotti_Flavia_Venerosi_Aldina_Istituto_Superiore_di_Sanit_Roma.pdf;
19. Randall M, Egberts KJ, Samtani A, Scholten RJ, Hooft L, Livingstone N, Sterling-Levis

K, Woolfenden S, Williams K. Diagnostic tests for autism spectrum disorder (ASD) in preschool children. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jul 24;7(7):CD009044.

20. Associazione Nazionale fra le Imprese Assicuratrici (ANIA) - Responsabilità sanitaria e assicurazioni: criticità e proposte; Disponibile a: http://www.ania.it/export/sites/default/it/pubblicazioni/monografie-e-interventi/Danni/Responsabilita-sanitaria-e-assicurazioni-proposte-e-criticita-Intervento-Focarelli-19.03.2015.pdf;
21. Avvocato Andreani – Risorse Legali – Disponibile a: https://www.avvocatoandreani.it/servizi/calcolo_danno_biologico.php#Res;
22. Osservatorio sulla Responsabilità Medica; Disponibile a: http://osservatorioresponsabilitamedica.net/category/datiestatistiche/.

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 non ha determinato la sussistenza di conflitti di interesse per nessuno dei membri del Panel presenti alla discussione.

Consultazione pubblica

La consultazione pubblica sugli interventi diagnostici si è svolta dal **27 novembre 2019 al 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).

Il questionario utilizzato per questa consultazione ha previsto anche una domanda aperta ed 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".

Di seguito vengono riportati i risultati della consultazione pubblica sui quesiti relativi agli strumenti strutturati e standardizzati di supporto alla diagnosi.

	ADI-R		
	Domanda		**Media dei punteggi assegnati**
	La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.		**4,0**
	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.		**3,8**
	La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.		**3,8**
	Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile).		
N°	**Nome_stakeholder**	**Commenti**	**Risposta del Panel**
1	ANUPI TNPEE		
2	Società Psicoanalitica Italiana		
3	ANGSA Onlus		
4	Associazione per L'autismo Enrico Micheli Onlus Novara	Andrebbe considerato l'utilizzo della ADI-R combinato all'ADOS_2. In particolare, negli adolescenti con ASD di livello 1 è utile l'utilizzo dell'ADI_R che focalizza una fotografia del comportamento a 4-5 anni, dove a volte erano più evidenti le stereotipie e alcuni deficit sociali	Il Panel riconosce che il quesito formulato è stato focalizzato sull'utilizzo di ADI-R in associazione all'osservazione e al colloquio clinico e non è stato esplorato sistematicamente il vantaggio di utilizzare la combinazione di strumenti ADOS e ADI-R. Tuttavia, alcuni studi inclusi nel corpo di letteratura esaminato dal Panel, descritti nella presente Linea Guida, hanno esplorato il vantaggio dell'uso combinato dello strumento ADI-R con ADOS. Nel testo della Linea Guida è stata inserita questa limitazione e il gruppo di revisione sistematica ha descritto i risultati reperiti
5	Consiglio Nazionale delle Ricerche		
6	Associazione Spazio Asperger ONLUS		
7	Istituto di Ortofonologia		
8	Lo Specchio Magico		
9	Giovanni Marino		
10	Amici Di Nico Onlus		

11	AITNE-Associazione Italiana Terapisti della Neuro e Psicomotricità dell'età evolutiva		
12	Associazione Scientifica Italiana Logopedia ASIL	La nota aggiuntiva non è presente, quindi la domanda 5 dovrebbe avere la risposta "non applicabile".	-
13	PERLORO ONLUS		
14	Strutture educative riabilitative		
15	Unità Operativa di NPI dell'Azienda Sanitaria n.9 di Trapani distretto di Castelvetrano (Tp)		
16	CIPA		
17	Robert Michael Mercurio		
18	IMPA Centro Studi		
19	Househospital		
20	Guardalontano Onlus		
21	Società Italiana tecnico-scientifica di Terapia Occupazionale (SITO)	La SITO si astiene dall'assegnare alcun punteggio alle presenti affermazioni in quanto non rientrano nell'ambito di azione e intervento di Terapia Occupazionale.	-
22	Isaac Italy		
23	Forum Ex Art. 26		
24	FORMIST srl		

ASRS

Domanda	Media dei punteggi assegnati
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.	**4,3**
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.	**4,2**
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.	**4,1**
La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.	**4,1**

	Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile).		
N°	**Nome_stakeholder**	**Commenti**	**Risposta del Panel**
1	ANUPI TNPEE		
2	Società Psicoanalitica Italiana		
3	ANGSA Onlus		
4	Associazione per L'Autismo Enrico Micheli Onlus		
5	Consiglio Nazionale delle Ricerche		
6	Associazione Spazio Asperger ONLUS		
7	Istituto di Ortofonologia		
8	Lo Specchio Magico		
9	Giovanni Marino		
10	Amici Di Nico Onlus		
11	AITNE-Associazione Italiana Terapisti della Neuro e Psicomotricità dell'età evolutiva		
12	Associazione Scientifica Italiana Logopedia ASIL	La nota aggiuntiva non è presente, quindi la domanda 5 dovrebbe avere la risposta "non applicabile".	-
13	PERLOROONLUS		
14	Strutture Educative Riabilitative		
15	Unità Operativa di NPI dell'Azienda Sanitaria n.9 di Trapani distretto di Castelvetrano (Tp)		
16	CIPA		
17	IMPA Centro Studi		
18	Househospital		
19	Guardalontano Onlus		
20	Società Italiana tecnico-scientifica di Terapia Occupazionale (SITO)	La SITO si astiene dall'assegnare alcun punteggio alle presenti affermazioni in quanto non rientrano nell'ambito di azione e intervento di Terapia Occupazionale.	-

21	Isaac Italy		
22	Forum Ex Art. 26		
23	FORMIST srl		

CASD

Domanda	Media dei punteggi assegnati
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.	**4,6**
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.	**4,5**
La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.	**4,6**
Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile).	

N°	Nome_stakeholder	Commenti	Risposta del Panel
1	ANUPI TNPEE		
2	Società Psicoanalitica Italiana		
3	ANGSA Onlus		
4	Associazione per L'Autismo Enrico Micheli Onlus Novara		
5	Consiglio Nazionale delle Ricerche		
6	Associazione Spazio Asperger ONLUS	Il CASD è un ottimo strumento di screening. La forza della raccomandazione non è chiara.	Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico suggerisce di usare Checklist for Autism Spectrum Disorder (CASD) in bambini e adolescenti con sospetto ASD in aggiunta all'osservazione clinica e colloquio (OCC) (raccomandazione condizionata basata su una qualità delle prove molto bassa dell'accuratezza del test). La raccomandazione ha una direzione a favore ed è stata formulata una raccomandazione condizionata tenendo conto che la qualità delle prove disponibili sull'accuratezza del test è molto bassa. Il Panel ha basato il giudizio della qualità delle prove relative agli effetti del test su quello sulla qualità delle prove relative all'accuratezza diagnostica.

			Nell'introduzione della linea guida il panel ha concordato di descrivere una sezione specifica dedicata alla corretta interpretazione della forza della raccomandazione. Nello specifico, la corretta interpretazione della raccomandazione condizionata per le persone con ASD e per i clinici è riportata di seguito: 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.
7	Istituto di Ortofonologia		
8	Lo Specchio Magico		
9	Giovanni Marino		
10	Amici di Nico onlus		
11	AITNE-Associazione Italiana Terapisti della Neuro e Psicomotricità dell'età evolutiva	Sarebbe necessario inserire una nota che chiarisca perché si consiglia l'utilizzo di questo strumento nonostante una qualità delle prove molto bassa dell'accuratezza del test. La raccomandazione sembra incoerente rispetto alle precedenti, nelle quali o a fronte di una qualità bassa si sconsigliava l'utilizzo di uno strumento o nonostante una qualità bassa si consigliava l'utilizzo dello strumento in associazione all'OCC	Il Panel ha integrato la sezione della giustificazione. Il Panel ha ritenuto il test CASD molto accurato ed ha ritenuto che gli effetti desiderabili fossero grandi mentre gli effetti indesiderabili fossero piccoli. La raccomandazione è stata formulata con direzione a favore e con forza condizionata. Il Panel ha concluso che il test Checklist for Autism Spectrum Disorder (CASD) viene presentato come uno strumento di screening e che la qualità delle prove disponibili sull'accuratezza del test è molto bassa.
12	Associazione Scientifica Italiana Logopedia ASIL		
13	PERLOROONLUS		
14	Strutture educative riabilitative		

15	Unità Operativa di NPI dell'Azienda Sanitaria n.9 di Trapani distretto di Castelvetrano (Tp)		
16	CIPA		
17	Robert Michael Mercurio		
18	IMPA Centro Studi		
19	Househospital		
20	Guardalontano Onlus		
21	Società Italiana tecnico-scientifica di Terapia Occupazionale (SITO)	La SITO si astiene dall'assegnare alcun punteggio alle presenti affermazioni in quanto non rientrano nell'ambito di azione e intervento di Terapia Occupazionale.	-
22	Isaac Italy		
23	Forum Ex Art. 26		
24	FORMIST srl		

DISCO

Domanda	Media dei punteggi assegnati
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.	**4**
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.	**4,2**
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.	**3,8**
Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile).	

N°	Nome_stakeholder	Commenti	Risposta del Panel
1	ANUPI TNPEE		
2	Società Psicoanalitica Italiana		
3	ANGSA Onlus		
4	Associazione per L'autismo Enrico Micheli Onlus Novara		

5	Consiglio Nazionale delle Ricerche	Non ha alcun senso sconsigliare uno strumento sulla base che non è tradotto in italiano. Se lo strumento è valido, o non lo si inserisce proprio nelle LG o lo si consiglia solo per genitori che parlano fluentemente inglese. Per quanto riguarda le prove, quelle raccolte sono incomplete. Esistono diversi studi di validazione del DISCO essendo uno degli strumenti più utilizzati in UK. Vedere ad esempio: Carrington, S., Leekam, S., Kent, R., Maljaars, J., Gould, J., Wing, L., ... & Noens, I. (2015). Signposting for diagnosis of autism spectrum disorder using the diagnostic interview for social and communication disorders (DISCO). Research in Autism Spectrum Disorders, 9, 45-52. Un punto negativo del DISCO è la difficoltà e la lunghezza della somministrazione che richiede comunque di essere persone esperte nel campo e del training.	La referenza di letteratura (Carrington *et al.*, 2015) è stata portata all'attenzione dei *content expert* e dell'ERT per valutare l'opportunità di includere tale lavoro all'interno delle analisi. Lo studio non è stato incluso perché lo scopo dello studio consisteva nell' identificare un algoritmo finalizzato a costituire una intervista di screening e i risultati riportati non erano confrontabili con quelli dello studio incluso (Maljaars *et al.* 2012). Nell'ambito del processo di revisione dei materiali, I *content expert* e l'ERT hanno identificato e valutato ulteriori studi (Kent *et al.*, 2013; Leekam *et al.*, 2002; Nygren *et al.*, 2009) che non sono stati inclusi poiché i dati riportati apparivano poco confrontabili tra loro. Uno studio era finalizzato ad identificare un nuovo algoritmo dello strumento basato sui criteri del DSM-5 (Kent *et al.*, 2013) mentre lo studio di Leekam e collaboratori (2002) confrontava due algoritmi diversi nella loro struttura e cornice teorica di riferimento ovvero l'algoritmo dello strumento DISCO-9 basato sulla diagnosi di spettro autistico secondo Wing & Gould (2009) e un algoritmo costruito per essere congruente con i criteri dell'ICD10 per la diagnosi di autismo. Da notare che la diagnosi di disturbo autistico secondo ICD10 era una delle cinque diverse diagnosi incluse nella categoria Disturbi Pervasivi dello Sviluppo. L'algoritmo per la diagnosi di spettro autistico secondo Wing e Gould era basato su cinque *item* che incapsulavano gli aspetti di interazione sociale, comunicazione e interessi ristretti. L'algoritmo per la diagnosi secondo ICD 10 era basato su 91 *item*, quasi tutti riguardanti aspetti specifici, del comportamento. Infine, l'articolo di Nygren e collaboratori (2009) riportava le proprietà psicometriche della versione svedese dello strumento DISCO-10. Il Panel ha integrato la raccomandazione con una nota specifica che precisa la letteratura e lo strumento valutato; **Nota:** il Panel ha valutato la letteratura relativa alla versione dello strumento DISCO-11. Il Panel ha ritenuto che l'assenza della versione del test tradotta in lingua italiana potrebbe ridurre l'equità e rendere

			l'intervento non accettabile o fattibile. Il Panel ha concluso che al momento il test probabilmente non è fattibile perché non è stato tradotto in italiano. Allo stato attuale, lo strumento è diffuso in paesi anglosassoni. Nella sezione priorità della ricerca, Il Panel ha dichiarato che lo strumento potrebbe essere tradotto e adattato al contesto italiano e potrebbero essere effettuati studi specifici. Il Panel ha riconosciuto il diffuso utilizzo dello strumento in paesi di lingua anglosassone e ha confermato l'interesse ad effettuare studi dedicati.
6	Associazione Spazio Asperger ONLUS	Ci sono diversi studi sul DISCO, non solo quello citato. Non è chiaro perché l'assenza di una traduzione debba portare ad una raccomandazione negativa. Avrebbe più senso non inserirlo proprio nelle raccomandazioni.	Le referenze segnalate dagli Stakeholder vengono tutte prese in esame dal gruppo di lavoro (vedi risposta al commento n.5 per DISCO).
7	Istituto di Ortofonologia		
8	Lo Specchio Magico		
9	Giovanni Marino		
10	Amici di nico onlus		
11	AITNE-Associazione Italiana Terapisti della Neuro e Psicomotricità dell'età evolutiva	Si segnala un refuso nella frase tra parentesi	-
12	Associazione Scientifica Italiana Logopedia ASIL	La nota aggiuntiva non è presente, quindi la domanda 5 dovrebbe avere la risposta "non applicabile".	-
13	PERLORO ONLUS		
14	Strutture Educative Riabilitative		
15	Unità Operativa di NPI dell'Azienda Sanitaria n.9 di Trapani distretto di Castelvetrano (Tp)		
16	CIPA		
17	Robert Michael Mercurio		
18	IMPA Centro Studi		
19	Househospital		

20	Guardalontano Onlus		
21	Società Italiana tecnico-scientifica di Terapia Occupazionale (SITO)	La SITO si astiene dall'assegnare alcun punteggio alle presenti affermazioni in quanto non rientrano nell'ambito di azione e intervento di Terapia Occupazionale.	-
22	Isaac Italy		
23	Forum Ex Art. 26		
24	FORMIST srl		

ADOS

Domanda	Media dei punteggi assegnati
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.	**4,1**
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.	**4,1**
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.	**3,9**
Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile).	**4,0**

N°	Nome_stakeholder	Commenti	Risposta del Panel
1	ANUPI TNPEE		
2	Società Psicoanalitica Italiana		
3	ANGSA Onlus		
4	Associazione per l'Autismo Enrico Micheli		
5	Consiglio Nazionale delle Ricerche	Non ha senso suggerire l'ADOS-G quando esiste l'ADOS-2. Il giudizio è di conseguenza negativo in quanto tutte le prove raccolte sono "superate". Suggerire l'ADOS-G e l'ADOS-2 nelle stesse LG crea confusione.	Il panel ha chiarito che la decisione di sottoporre a verifica l'ADOS, nonostante il test possa considerarsi superato dalla sua forma rivista, è legata al fatto che in letteratura gli studi sull'ADOS sono più numerosi. Tenendo conto che ADOS e ADOS-2, per quel che riguarda i moduli da 1 a 4, differiscono sostanzialmente solo nel modo in cui sono organizzati gli algoritmi diagnostici, è possibile convertire la classificazione ADOS in ADOS-2, come effettivamente è stato fatto in alcuni studi (esempio in Medda *et al.*, 2018).

6	Associazione Spazio Asperger ONLUS	Non ha senso suggerire l'ADOS-G quando esiste l'ADOS-2.	Il panel ha chiarito che la decisione di sottoporre a verifica l'ADOS, nonostante il test possa considerarsi superato dalla sua forma rivista, è legata al fatto che in letteratura gli studi sull'ADOS sono più numerosi. Tenendo conto che ADOS e ADOS-2, per quel che riguarda i moduli da 1 a 4, differiscono sostanzialmente solo nel modo in cui sono organizzati gli algoritmi diagnostici, è possibile convertire la classificazione ADOS in ADOS-2, come effettivamente è stato fatto in alcuni studi (esempio in Medda *et al.*, 2018).
7	Istituto di Ortofonologia		
8	Lo Specchio Magico		
9	Giovanni Marino	Nella raccomandazione 1a viene specificato di preferire ADOS 2 a ADOS G. Qui viene precisato con gli stessi termini di preferire ADOS G qualora ci sia ancora incertezza. Non è chiaro quale valore dare alle raccomandazioni e quale seguire "al termine dell'osservazione e colloquio clinico l'equipe multidisciplinare specialistica ed esperta in ASD abbia ancora delle incertezze su quale sia la corretta diagnosi del bambino o adolescente"	Nel testo della linea guida, e attraverso l'integrazione specifica di una nota, il panel ha chiarito che che qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo dell'OCC. Il panel ritiene che la diagnosi clinica effettuata attraverso l'OCC rappresenta il riferimento privilegiato per osservare e raccogliere i sintomi nucleari necessari ad effettuare una diagnosi di autismo secondo i criteri previsti dai sistemi di classificazione internazionale riconosciuti (ICD e DSM). Il panel sottolinea che l'utilizzo dello strumento di supporto alla diagnosi deve essere implementato da personale specificatamente formato nell'utilizzo dello strumento e che l'equipe non esperta sul disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescente deve interpretare l'esito dello strumento con particolare cautela. Infatti, come indicato dagli stessi autori, lo strumento ADOS è comunque solamente uno degli elementi che contribuiscono al processo diagnostico. Per queste ragioni, il panel ha ribadito attraverso una nota che l'utilizzo dell'ADOS è particolarmente suggerito nei casi in cui al termine dell'osservazione e colloquio clinico l'equipe multidisciplinare specialistica ed esperta in ASD abbia ancora delle incertezze su quale sia la corretta diagnosi del bambino o adolescente. Al contrario, l'interpretazione dell'esito del test da parte di una equipe non esperta in disturbo dello spettro autistico dovrebbe avvenire con particolare cautela per evitare il rischio di false sicurezze diagnostiche.

		Il panel ha indicato che l'ADOS-2 viene preferita all'ADOS in virtù della maggiore qualità delle prove, nonostante l'accuratezza sia leggermente inferiore. Inoltre, l'ADOS-2 dispone del modulo toddler, non disponibile nella precedente versione.
10 Amici di Nico onlus		
11 AITNE-Associazione Italiana Terapisti della Neuro e Psicomotricità dell'età evolutiva		
12 Associazione Scientifica Italiana Logopedia ASIL		
13 Mirella Zanobini	Poiché gli studi sull'accuratezza diagnostica dell'Ados-G forniscono ancora risultati eterogenei, le eventuali incertezze in sede di OCC risolte attraverso l'uso "particolarmente suggerito" di tale strumento rischiano di sfociare in un aumento dei falsi positivi. Si suggerisce di sfumare la seconda parte della raccomandazione (Nota) affinché sia in linea con la "qualità moderata delle prove di accuratezza". Come infatti sostiene la prima parte della raccomandazione, l'Ados nelle sue diverse edizioni va utilizzato in aggiunta all'OCC e non in sostituzione dello stesso. Dorlack T.P. et al. (2018), A Comparative Analysis of the ADOS-G and ADOS-2 Algorithms: Preliminary Findings, Journal of Autism and Developmental Disorders, 48, 2078–2089.	Il panel ha integrato la raccomandazione con una Nota specifica e nel testo della linea guida ha chiarito che qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo dell'OCC. Il panel ritiene che la diagnosi clinica effettuata attraverso l'OCC rappresenta il riferimento privilegiato per osservare e raccogliere i sintomi nucleari necessari ad effettuare una diagnosi di autismo secondo i criteri previsti dai sistemi di classificazione internazionale riconosciuti (ICD e DSM). La referenza è stata portata all'attenzione del content expert e dell'ERT, ma lo studio non è stato incluso perché si tratta di una revisione sistematica che includeva studi già inclusi (de Bildt *et al.*, 2009; Molloy *et al.*, 2011; Oosterling *et al.*, 2010) e studi che non rispondevano ai criteri di inclusione della presente revisione (Gotham *et al.*, 2007; Gotham *et al.*, 2008), effettuati per sviluppare ADOS e con la presentazione di cut-off diversi da quelli utilizzati nella pratica clinica. Sono stati inclusi ulteriori 2 studi suggeriti da un diverso Stalkeholder nelle analisi (de Bildt *et al.*, 2009; Kamp Becker *et al.*, 2013). I risultati della metanalisi aggiornata e l'elenco degli studi inclusi sono ripotati nel testo della linea guida.
14 PERLORO ONLUS		
15 Strutture Educative Riabilitative		
16 Unità Operativa di NPI dell'Azienda Sanitaria		

	n.9 di Trapani distretto di Castelvetrano (Tp)		
17	CIPA		
18	IMPA Centro Studi		
19	Househospital		
20	Guardalontano Onlus		
21	Società Italiana tecnico-scientifica di Terapia Occupazionale (SITO)	La SITO si astiene dall'assegnare alcun punteggio alle presenti affermazioni in quanto non rientrano nell'ambito di azione e intervento di Terapia Occupazionale.	-
22	Isaac Italy		
23	Forum Ex Art. 26		
24	FORMIST srl		

ADOS-2

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

N°	Nome_stakeholder	Commenti	Risposta del Panel
1	ANUPI TNPEE		
2	Società Psicoanalitica Italiana		
3	ANGSA Onlus		
4	Associazione per l'autismo Enrico Micheli Onlus		
5	Consiglio Nazionale delle Ricerche	OCC (Osservazione e Colloquio Clinico) va definita prima di usare l'acronimo. La raccomandazione è basata su un unico studio di lingua tedesca,	Il testo nella versione finale della linea guida è stato corretto ed è stata inserita una specifica sezione introduttiva con gli acronimi utilizzati.

	la cui referenza corretta. Esistono altri sette studi di validità dell'ADOS-2: 1. Gotham, K., Risi, S., Pickles, A., & Lord, C. (2007). The Autism Diagnostic Observation Schedule: Revised algorithms for improved diagnostic validity. Journal of Autism and Developmental Disorders, 37(4), 613–627. 2. Gotham, K., Risi, S., Dawson, G., Tager-Flusberg, H., Joseph, R., Carter, A., et al. (2008). A replication of the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) revised algorithms. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 47(6), 642–651. 3. Hus, V., & Lord, C. (2014). The autism diagnostic observation schedule, module 4: Revised algorithm and standardized severity scores. Journal of Autism and Developmental Disorders, 44 4. de Bildt, A., Sytema, S., van Lang, N. D. J., Minderaa, R. B., van Engeland, H., & de Jonge, M. V. (2009). Evaluation of the ADOS revised algorithm: The applicability in 558 Dutch children and adolescents. Journal of Autism and Developmental Disorders, 39(9), 1350–1358 5. Oosterling, I., Roos, S., de Bildt, A., Rommelse, N., de Jonge, M., Visser, J., et al. (2010). Improved diagnostic validity of the ADOS revised algorithms: A replication study in an independent sample. Journal of Autism and Developmental Disorders, 40(6), 689–703. 6. Kamp-Becker, I., Ghahreman, M., Heinzel-Gutenbrunner, M., Peters, M., Remschmidt, H., & Becker, K. (2013). Evaluation of the revised algorithm of Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) in the diagnostic investigation of high-functioning children and adolescents with autism spectrum disorders. Autism: The International Journal of Research and Practice, 17(1),	Le referenze sono state portate all'attenzione del content expert e dell'ERT. Uno studio non è stato incluso perché focalizzato sull'utilizzo del modulo 4 dello strumento (Hus *et al.*, 2014), altri erano focalizzati su algoritmi diversi rispetto a quello clinico (Chojnicka *et al.*, 2017; Gotham *et al.*, 2007; Gotham *et al.*, 2008), consideravano cut-off diversi da quelli utilizzati nella pratica clinica (Oosterling *et al.*, 2010) o non riportavano dati disponibili per poter integrare le analisi (Hutchins *et al.*, 2019). Nel decidere la possibilità di inclusione degli studi, il gruppo di lavoro ha verificato quanto riportato nel manuale dello strumento ADOS-2 in cui, a pagina sette, si legge "per i moduli da 1 a 3 nella versione ADOS2 gli algoritmi sono stati revisionati rispetto alla precedente versione, sulla base di recenti studi di validazione (Gotham *et al.,* 2008; Gotham *et al.*, 2007). La versione aggiornata degli algoritmi è stata sviluppata utilizzando un campione più ampio ed eterogeneo di individui, rispetto a quello utilizzato per la precedente versione degli algoritmi ADOS. Tale aggiornamento è teso al miglioramento dello strumento in termini di sensibilità e specificità. Due studi segnalati (de Bildt *et al.*, 2009; Kamp Becker *et al.*, 2013) sono stati inclusi e l'ERT ha effettuato nuove analisi aggiornando i dati di specificità e sensibilità dello strumento. I risultati aggiornati sono riportati nel testo della Linea Guida. Il Chair e i membri del panel hanno valutato le modifiche apportate alle metanalisi ed hanno concluso che queste non hanno comportato inconsistenze con i giudizi EtD e con la raccomandazione finale formulati dal Panel sulla base dei dati presentati al meeting. Gli studi inclusi nella metanalisi aggiornata ADOS-2 sono riportati nel testo della linea guida, nel capitolo specifico e i dettagli sono riportati nei Materiali Supplementari - Interventi diagnostici.

		87–102. 7. Chojnicka, I., & Pisula, E. (2017). Adaptation and validation of the ADOS-2, Polish Version. Frontiers in psychology, 8, 1916.	
6	Associazione Spazio Asperger ONLUS	L'ADOS-2 è un test costoso e che richiede un training specifico, cosa che ne riduce l'equità. I diversi moduli andrebbero giudicati separatamente ed i campioni di riferimento sono carenti di: - ragazzi con QI elevato (>120) - femmine - ragazzi con autismo lieve E la nostra esperienza ci suggerisce che in questi casi possono presentarsi problemi, viceversa per bambini con disabilità intellettiva ed alti tassi di comorbilità c'è un alto rischio di falsi positivi. Il test richiede un settting e tempi specifici che possono essere utilizzati in modo più proficuo raccogliendo i dati in altro modo. Non risulta chiara dalla raccomandazione la sua forza.	Il gruppo di lavoro ha verificato la possibilità che la letteratura disponibile offrisse informazioni specifiche per sottogruppi per i quali la raccomandazione formulata dal Panel potesse cambiare. La letteratura disponibile non ha permesso di trarre considerazioni sui sottogruppi basati sul genere, capacità intellettive e abilità di linguaggio. Sulla base della discussione generata dopo il processo di consultazione pubblica, il gruppo di lavoro ha chiesto all'ERT l'opportunità di disporre di informazioni rispetto all'accuratezza diagnostica dei singoli moduli per lo strumento. Nei Materiali Supplementari - Interventi diagnostici è stato inserito un capitolo in cui vengono riportati per ADOS i moduli considerati in ciascuno studio incluso e i valori di sensibilità e specificità, di ciascun modulo, osservati negli studi per i quali è stato possibile considerare i moduli separatamente. Il panel ha formulato una raccomandazione a favore condizionata. Nell'introduzione della linea guida il panel ha concordato di descrivere una sezione specifica dedicata alla corretta interpretazione della forza della raccomandazione in cui vengono citati i riferimenti internazionali adottati (Schunemann *et al.,* 2018). Il panel ha chiarito nel testo dell'implementazione che l'utilizzo dello strumento di supporto alla diagnosi deve essere implementato da personale specificatamente formato nell'utilizzo dello strumento e che l'equipe non esperta sul disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescente deve interpretare l'esito dello strumento con particolare cautela. Infatti, come indicato dagli stessi autori, lo strumento ADOS è comunque solamente uno degli elementi che contribuiscono al processo diagnostico.

			Per queste ragioni, il panel ha ribadito attraverso una nota che l'utilizzo dell'ADOS è particolarmente suggerito nei casi in cui al termine dell'osservazione e colloquio clinico l'equipe multidisciplinare specialistica ed esperta in ASD abbia ancora delle incertezze su quale sia la corretta diagnosi del bambino o adolescente. Al contrario, l'interpretazione dell'esito del test da parte di una equipe non esperta in disturbo dello spettro autistico dovrebbe avvenire con particolare cautela per evitare il rischio di false sicurezze diagnostiche. Relativamente alle risorse necessarie, tutti i dettagli delle analisi economiche che il panel ha valutato per formulare un giudizio sono disponibili nel report economico all'interno dei Materiali Supplementari - Interventi diagnostici e nelle considerazioni aggiuntive dell'EtD.
7	Istituto di Ortofonologia		
8	Lo Specchio Magico		
9	Giovanni Marino	Nel box delle implementazioni sarebbe utile inserire un feedback di rimando alle L.G. Adulti per la stessa raccomandazione. Se la presa in carico deve essere continuativa un riferimento evidenzierebbe proprio tale continuum superando anche formalmente la discontinuità tra le varie tappe evolutive. Questa riflessione vale per tutti i quesiti in comune.	I 2 panel hanno operato in modo indipendente nel processo di prioritizzazione dei quesiti ma entrambi hanno prioritizzato i quesiti relativi all'uso degli strumenti diagnostici. In ciascuno dei 2 panel, i membri esperti hanno identificato gli interventi di interesse e formulato le raccomandazioni sulla base della letteratura esaminata.
10	Loretta Carturan		
11	Amici di Nico Onlus		
12	AITNE- Associazione Italiana Terapisti della Neuro e Psicomotricità dell'età evolutiva		
13	Associazione Scientifica Italiana Logopedia ASIL		
14	Mirella Zanobini	Data la non elevata specificità riportata per alcuni moduli dell'Ados-2, le eventuali incertezze in sede di OCC risolte attraverso l'uso "particolarmente suggerito" dell'Ados-2 rischiano di sfociare in un aumento dei falsi positivi. Si	Il panel ha integrato la raccomandazione con una Nota di chiarimento: **Nota:** Il panel ricorda che qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo dell'OCC. Il panel ritiene che la diagnosi clinica

		suggerisce di sfumare la seconda parte della raccomandazione affinché sia in linea con la "qualità moderata delle prove di accuratezza" Medda J.E. et al. (2018), Sensitivity and Specificity of the ADOS-2 Algorithm in a Large German Sample, journal of Autism and Developmental Disorders, 49, 750–761.Hutchins T. et al. (2019), Diagnostic Accuracy of the ADOS-2, Insar, May 2019.	effettuata attraverso l'OCC rappresenta il riferimento privilegiato per osservare e raccogliere i sintomi nucleari necessari ad effettuare una diagnosi di autismo secondo i criteri previsti dai sistemi di classificazione internazionale riconosciuti (ICD e DSM). L'utilizzo dell'ADOS-2 è particolarmente suggerito nei casi in cui al termine dell'osservazione e colloquio clinico l'equipe multidisciplinare specialistica ed esperta in ASD abbia ancora delle incertezze su quale sia la corretta diagnosi del bambino o adolescente. Nella sezione dell'implementazione, il panel ha concordato di sottolineare che l'utilizzo dello strumento di supporto alla diagnosi deve essere implementato da personale specificatamente formato nell'utilizzo dello strumento e che l'equipe non esperta sul disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti deve interpretare l'esito dello strumento con particolare cautela. Infatti, come indicato dagli stessi autori, lo strumento ADOS è comunque solamente uno degli elementi che contribuiscono al processo diagnostico. Per queste ragioni, il panel ha ribadito attraverso una nota che l'utilizzo dell'ADOS-2 è particolarmente suggerito nei casi in cui al termine dell'osservazione e colloquio clinico l'equipe multidisciplinare specialistica ed esperta in ASD abbia ancora delle incertezze su quale sia la corretta diagnosi del bambino o adolescente. Al contrario, l'interpretazione dell'esito del test da parte di una equipe non esperta in disturbo dello spettro autistico dovrebbe avvenire con particolare cautela per evitare il rischio di false sicurezze diagnostiche.
15 PERLORO ONLUS			
16 Strutture Educative Riabilitative			
17 Unità Operativa di NPI dell'Azienda Sanitaria n.9 di Trapani distretto di Castelvetrano (TP))			
18 CIPA			
19 IMPA Centro Studi			
20 Househospital			

21	Guardalontano Onlus		
22	Società Italiana tecnico-scientifica di Terapia Occupazionale (SITO)	La SITO si astiene dall'assegnare alcun punteggio alle presenti affermazioni in quanto non rientrano nell'ambito di azione e intervento di Terapia Occupazionale.	-
23	Isaac Italy		
24	Forum Ex Art. 26		
25	FORMIST srl		

CARS	
Domanda	**Media dei punteggi assegnati**
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.	**3,9**
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.	**4,3**
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.	**4,3**
La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.	**4,2**
Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile).	**4,3**

N°	Nome_stakeholder	Commenti	Risposta del Panel
1	ANUPI TNPEE		
2	Società Psicoanalitica Italiana		
3	ANGSA Onlus	Al di la dei dubbi sarebbe corretto usare sempre i test.	Il panel ha descritto nella premessa che sia i clinici che i ricercatori necessitano di strumenti che consentano di standardizzare in qualche misura i risultati delle valutazioni cliniche, rendendo possibile la comunicazione fra loro. Relativamente a questo aspetto, il panel ha considerato i possibili vantaggi associati all'utilizzo di strumenti strutturati e standardizzati di supporto alla diagnosi, incluso la possibilità di oggettivare dati clinici e facilitare la comunicazione tra i professionisti. Il panel ha comunque concordato che qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo dell'OCC. Il panel ritiene

			che la diagnosi clinica effettuata attraverso l'OCC rappresenta il riferimento privilegiato per osservare e raccogliere i sintomi nucleari necessari ad effettuare una diagnosi di autismo secondo i criteri previsti dai sistemi di classificazione internazionale riconosciuti (ICD e DSM).
4	Associazione per l'autismo Enrico Micheli Onlus Novara	Unica preoccupazione è l'alto numero di falsi positivi che si possono avere con i bambini tra i due ed i tre anni.	Il panel ha concordato e ribadito che qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo dell'OCC. Il panel ritiene che la diagnosi clinica effettuata attraverso l'OCC rappresenta il riferimento privilegiato per osservare e raccogliere i sintomi nucleari necessari ad effettuare una diagnosi di autismo secondo i criteri previsti dai sistemi di classificazione internazionale riconosciuti (ICD e DSM).
5	Consiglio Nazionale delle Ricerche	Esiste il CARS-2 suddiviso tra CARS-ST (equivalente al CARS originale) e CARS-HF. Dovrebbero essere valutati questi due moduli separatamente. Il campione del CARS-2 (vedere il manuale) è basato su 3500 soggetti. Sono inoltre da considerare 24 studi di validazione (c.a. 4500 soggetti) che sono riportati nella seguente metanalisi: Moon, S. J., Hwang, J. S., Shin, A. L., Kim, J. Y., Bae, S. M., Sheehy-Knight, J., & Kim, J. W. (2019). Accuracy of the Childhood Autism Rating Scale: a systematic review and meta-analysis. Developmental Medicine & Child Neurology. ISO 690 Si ritiene la validità del CARS giudicata dal Panel sia troppo bassa e non si condivide il giudizio che l'ADOS sia da preferire al CARS. I dati andrebbero rianalizzati con prove aggiornate.	Il gruppo di revisione sistematica non ha reperito studi che rispondessero ai criteri di inclusione della revisione sistematica per lo strumento Childhood Autism Rating Scale-second edition. Nella sezione priorità della ricerca, il panel auspica studi sulla CARS2 che possano verificare se la versione aggiornata dello strumento produce meno falsi negativi rispetto alla prima. Il panel sostiene la necessità di studi che valutino in modo diretto l'accuratezza diagnostica della versione aggiornata dello strumento ovvero la CARS-2. La referenza (Moon et al., 2019) è stata portata all'attenzione del content expert e dell'ERT. Si tratta di una revisione sistematica pubblicata successivamente al momento della ricerca della letteratura condotta per la Linea Guida. La lista degli studi inclusi da Moon e collaboratori (2019) differisce rispetto a quella considerata dall'ERT. Moon e collaboratori (2019) non conducono una metanalisi motivando questa scelta con la presenza di alta eterogeneità. Gli studi inclusi nella revisione di Moon e collaboratori che non figurano nella metanalisi condotta per la presente Linea Guida riportano risultati coerenti con quanto presentato in sede di meeting. Tale considerazione è stata riportata all'interno del testo della linea Guida.
6	Associazione Spazio Asperger ONLUS	Il CARS, che andrebbe chiamato CARS-2 nelle LG è composto di due moduli: CARS-ST (equivalente al vecchio CARS) e CARS-HF.	Il gruppo di revisione sistematica non ha reperito studi che rispondessero ai criteri di inclusione della revisione sistematica per lo strumento Childhood Autism Rating Scale-second edition. Nella sezione priorità della

		È importante valutare separatamente i due moduli per rispettare le necessità specifiche della popolazione con autismo lieve e senza disabilità intellettiva. Non condividiamo le conclusioni di raccomandare l'ADOS-2 rispetto al CARS. Nella nostra esperienza il CARS, non necessitando di un momento specifico per essere svolto, si adatta meglio al lavoro di un'equipe multidisciplinare ed è più facilmente adattabile alle esigenze del minore e al setting in cui svolgerlo. Il costo è inferiore, rendendo lo strumento maggiormente accessibile e l'algoritmo è basato su un insieme più ampio di dati e maggiormente in linea con i criteri diagnostici dell'autismo che descrivono uno spettro e non singoli comportamenti specifici.	ricerca, il panel auspica studi sulla CARS2 che possano verificare se la versione aggiornata dello strumento produce meno falsi negativi rispetto alla prima. Il panel sostiene la necessità di studi che valutino in modo diretto l'accuratezza diagnostica della versione aggiornata dello strumento ovvero la CARS-2. Sulla base dei dati di letteratura valutati, il panel ha formulato una raccomandazione a favore condizionata per l'utilizzo di CARS in aggiunta all'OCC e ha segnalato la preferenza dell''ADOS-2 e dell'ADOS alla CARS basandosi sul fatto che quest'ultima presenta un numero maggiore di falsi negativi.
7	Istituto di Ortofonologia		
8	Lo Specchio Magico		
9	Giovanni Marino		
10	Amici di Nico Onlus		
11	AITNE-Associazione Italiana Terapisti della Neuro e Psicomotricità dell'età evolutiva		
12	Associazione Scientifica Italiana Logopedia ASIL		
13	PERLORO ONLUS		
14	Strutture Educative Riabilitative		
15	Unità Operativa di NPI dell'Azienda Sanitaria n.9 di Trapani distretto di Castelvetrano (Tp)		
16	CIPA		
17	IMPA Centro Studi		
18	househospital		
19	Guardalontano Onlus		

20	Società Italiana tecnico-scientifica di Terapia Occupazionale (SITO)	La SITO si astiene dall'assegnare alcun punteggio alle presenti affermazioni in quanto non rientrano nell'ambito di azione e intervento di Terapia Occupazionale.	-
21	Isaac Italy		
22	Isaac Italy		
23	Forum Ex Art. 26		
24	FORMIST srl		

GARS

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

N°	Nome_stakeholder	Commenti	Risposta del Panel
1	ANUPI TNPEE		
2	Società Psicoanalitica Italiana		
3	ANGSA Onlus		
4	Associazione per l'Autismo Enrico Micheli Onlus		
5	Consiglio Nazionale delle Ricerche		
6	Associazione Spazio Asperger ONLUS		
7	Istituto di Ortofonologia		
8	Lo Specchio Magico		
9	Giovanni Marino		
10	Amici di nico onlus		

11	AITNE-Associazione Italiana Terapisti della Neuro e Psicomotricità dell'età evolutiva		
12	Associazione Scientifica Italiana Logopedia ASIL	La nota aggiuntiva non è presente, quindi la domanda 5 dovrebbe avere la risposta non applicabile.	-
13	Mirella Zanobini		
14	PERLORO ONLUS		
15	Strutture Educative Riabilitative		
16	Unità Operativa Di NPI Dell'azienda Sanitaria N.9 Di Trapani Distretto Di Castelvetrano (Tp)		
17	CIPA		
18	IMPA Centro Studi		
19	Household hospital		
20	Guardalontano Onlus		
21	Società Italiana Tecnico-Scientifica Di Terapia Occupazionale (SITO)	La SITO si astiene dall'assegnare alcun punteggio alle presenti affermazioni in quanto non rientrano nell'ambito di azione e intervento di Terapia Occupazionale.	-
22	Isaac Italy		
23	Forum Ex Art. 26		
24	FORMIST Srl		

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.

Versione finale delle raccomandazioni

Successivamente al processo di consultazione pubblica e revisione esterna indipendente, il gruppo di lavoro ha valutato l'eleggibilità degli studi segnalati che sono stati portati all'attenzione dei *content expert* e dell'ERT per valutare l'opportunità di includere i lavori all'interno delle analisi studi. Il dettaglio del processo svolto e le conclusioni per ciascuno studio sono descritti all'interno del testo della Linea Guida.

Il Panel ha integrato le diverse raccomandazioni con una nota specifica ed ha reso esplicito il razionale per la scelta degli strumenti sottoposti a valutazione. Sono stati inoltre predisposti testi di chiarimento e note descrittive sul ruolo dell'equipe multidisciplinare.

Tutti i membri del Panel e i 3 revisori esterni hanno approvato la formulazione finale della raccomandazione e i testi di accompagnamento.

Nel marzo 2023 è stato condotto un aggiornamento della letteratura disponibile. Il gruppo di revisione sistematica e i membri del Panel hanno valutato le modifiche apportate alle metanalisi ed hanno concluso che queste non hanno comportato inconsistenze con i giudizi EtD e con le raccomandazioni finali formulate dal Panel sulla base dei dati presentati al meeting

Strumenti di supporto alla diagnosi diretti al genitore	
ADI-R	Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti **non suggerisce di usare** Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) in bambini e adolescenti con sospetto ASD in aggiunta all'osservazione e al colloquio clinico (OCC) (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove dell'accuratezza del test). **Nota:** Il Panel ricorda che qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo dell'OCC. Il Panel ritiene che la diagnosi clinica effettuata attraverso l'OCC rappresenta il riferimento privilegiato per osservare e raccogliere i sintomi nucleari necessari ad effettuare una diagnosi di autismo secondo i criteri previsti dai sistemi di classificazione internazionale riconosciuti (ICD e DSM).
ASRS	Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **non suggerisce di usare** Autism Spectrum Rating Scales (ASRS) in bambini e adolescenti con sospetto ASD in aggiunta all'osservazione e al colloquio clinico (OCC) (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove dell'accuratezza del test). **Nota:** Il Panel ricorda che qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo dell'OCC. Il Panel ritiene che la diagnosi clinica effettuata attraverso l'OCC rappresenta il riferimento privilegiato per osservare e raccogliere i sintomi nucleari necessari ad effettuare una diagnosi di autismo secondo i criteri previsti dai sistemi di classificazione internazionale riconosciuti (ICD e DSM).
CASD	Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** Checklist for Autism Spectrum Disorder (CASD) in bambini e adolescenti con sospetto ASD in aggiunta all'osservazione e al colloquio clinico (OCC) (raccomandazione condizionata basata su una qualità delle prove molto bassa dell'accuratezza del test). **Nota:** Il Panel ricorda che qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo dell'OCC. Il Panel ritiene che la diagnosi clinica effettuata attraverso l'OCC rappresenta il riferimento privilegiato per osservare e raccogliere i sintomi nucleari necessari ad effettuare una diagnosi di autismo secondo i criteri previsti dai sistemi di classificazione internazionale riconosciuti (ICD e DSM).
DISCO	Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti non suggerisce di usare Diagnostic Interview for Social and Communication Disorder (DISCO) in bambini e adolescenti con sospetto ASD in aggiunta all'osservazione e al colloquio clinico (OCC) (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove dell'accuratezza del test). Nota: Il Panel riconosce che ha valutato la letteratura relativa alla versione dello strumento DISCO-11. Il Panel ricorda che qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo dell'OCC. Il Panel ritiene che la diagnosi clinica effettuata attraverso l'OCC rappresenta il riferimento privilegiato per osservare e raccogliere i sintomi nucleari necessari ad effettuare una diagnosi di autismo secondo i criteri previsti dai sistemi di classificazione internazionale riconosciuti (ICD e DSM).

Strumenti di supporto alla diagnosi diretti al bambino/adolescente	
ADOS	Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti **suggerisce di usare** Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) in aggiunta all'osservazione clinica e colloquio (raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove dell'accuratezza del test). **Nota:** Il Panel ricorda che qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo dell'OCC. Il Panel ritiene che la diagnosi clinica effettuata attraverso l'OCC rappresenta il riferimento privilegiato per osservare e raccogliere i sintomi nucleari necessari ad effettuare una diagnosi di autismo secondo i criteri previsti dai sistemi di classificazione internazionale riconosciuti (ICD e DSM). L'utilizzo dell'ADOS è particolarmente suggerito nei casi in cui al termine dell'osservazione e colloquio clinico l'equipe multidisciplinare specialistica ed esperta in ASD abbia ancora delle incertezze su quale sia la corretta diagnosi del bambino o adolescente
ADOS-2	Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti **suggerisce di usare** Autism Diagnostic Observation Schedule- second edition (ADOS-2) in aggiunta all'osservazione clinica e colloquio (OCC) (raccomandazione condizionata basata su una qualità moderata delle prove dell'accuratezza del test). **Nota:** Il Panel ricorda che qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo dell'OCC. Il Panel ritiene che la diagnosi clinica effettuata attraverso l'OCC rappresenta il riferimento privilegiato per osservare e raccogliere i sintomi nucleari necessari ad effettuare una diagnosi di autismo secondo i criteri previsti dai sistemi di classificazione internazionale riconosciuti (ICD e DSM).
CARS	Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti **suggerisce di usare** Childhood Autism Rating Scale (CARS) in aggiunta all'osservazione clinica e colloquio (OCC) (raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove dell'accuratezza del test). ***Nota:*** Il Panel ricorda che qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo dell'OCC. Il Panel ritiene che la diagnosi clinica effettuata attraverso l'OCC rappresenta il riferimento privilegiato per osservare e raccogliere i sintomi nucleari necessari ad effettuare una diagnosi di autismo secondo i criteri previsti dai sistemi di classificazione internazionale riconosciuti (ICD e DSM). L'utilizzo della CARS è particolarmente suggerito nei casi in cui al termine dell'osservazione e colloquio clinico l'equipe multidisciplinare specialistica ed esperta in ASD abbia ancora delle incertezze su quale sia la corretta diagnosi del bambino o adolescente.
GARS	Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **non raccomanda di usare** la Gilliam Autism Rating Scale (GARS) in aggiunta all'osservazione clinica e colloquio (OCC) in bambini e adolescenti con sospetto ASD (raccomandazione forte basata su una accuratezza molto bassa dell'accuratezza test). **Nota:** Il Panel ricorda che qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo dell'OCC. Il Panel ricorda che qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo dell'OCC. Il Panel ritiene che la diagnosi clinica effettuata attraverso l'OCC rappresenta il riferimento privilegiato per osservare e raccogliere i sintomi nucleari necessari ad effettuare una diagnosi di autismo secondo i criteri previsti dai sistemi di classificazione internazionale riconosciuti (ICD e DSM)

Relazione tra le raccomandazioni su strumenti diretti al bambino/adolescente	Il Panel ha formulato 3 raccomandazioni condizionate che suggeriscono di usare ADOS-2, ADOS-G e CARS in aggiunta all'OCC in confronto con OCC da solo in bambini e adolescenti con ASD. Il Panel ha espresso un ordine di priorità per l'uso degli strumenti diagnostici esaminati, come segue: - l'ADOS-2 e l'ADOS-G sono da preferirsi rispetto alla CARS poiché quest'ultima presenta un numero maggiore di falsi negativi - l'ADOS-2 viene preferita alla ADOS-G in virtù della maggiore qualità delle prove, nonostante l'accuratezza sia leggermente inferiore. Inoltre, l'ADOS-2 dispone del modulo Toddler, non disponibile nella precedente versione.

Caratteristiche degli studi inclusi

ADOS				
Studio	**Paese**	**Modalità arruolamento**	**Età**	**Descrizione reference standard**
Corsello 2013	USA	Bambini arruolati consecutivamente, valutati per ASD presso una clinica di valutazione dello sviluppo di un ospedale pediatrico, tra ottobre 2005 e agosto 2007.	24 – 36 mesi	La metodologia basata sui record per la definizione dei casi di ASD è stata sviluppata dal Metropolitan Atlanta Developmental Disabilities Surveillance Program (MADDSP) dei Centers for Disease Control and Prevention. Le registrazioni dei bambini con possibile ASD sono state riviste e codificate dai medici ed è stata effettuata una determinazione dell'autismo o della "caseness" di ASD. Lo schema di codifica MADDSP ASD include definizioni operative di ciascun criterio diagnostico relativo all'autismo e ogni criterio è valutato come presente o non presente in un referto. Questi vengono utilizzati per determinare se un caso soddisfa i criteri del Manuale diagnostico e statistico, 4a ed., Revisione del testo (DSM-IV-TR) per una diagnosi specifica di ASD.
de Bildt 2009	Paesi Bassi	Tutte le somministrazioni ADOS hanno avuto luogo nell'ambito di due ampi studi nei Paesi Bassi sulla genetica degli ASD. Questi studi includevano bambini segnalati per problemi psichiatrici infantili/ASD e bambini provenienti da uno studio epidemiologico sull'ASD nella	13 – 198 mesi	La maggior parte dei bambini ha completato una diagnosi basata sui criteri DSM-IV-TR alla Clinica ASD dell'Università di Utrecht, o presso l'Università di Psichiatria Clinica per bambini e adolescenti di Groningen. Gli altri hanno completato una procedura di classificazione standardizzata.

		disabilità intellettiva.		
Gray 2008	Australia	Bambini inviati a una clinica di valutazione per bambini con problemi di sviluppo e/o con sospetto di autismo, tra marzo 2002 e novembre 2005.	20 – 55 mesi	Le diagnosi sono state effettuate secondo i criteri diagnostici del DSM-IV per il Disturbo Autistico. Un medico ha somministrato l'ADI-R, e un secondo medico ha somministrato l'ADOS, senza conoscere i risultati dell'ADI-R. I medici sono quindi giunti a una diagnosi clinica DSM-IV, tenendo conto di tutte le informazioni ottenute durante la valutazione.
Kamp-Becker 2013	Germania	Tutti i partecipanti sono stati indirizzati consecutivamente come con possibile ASD all'ambulatorio specializzato in bambini e adolescenti e/o hanno partecipato a un programma di ricerca sull'ASD presso la Philipps-University Marburg, Department of Child and Adolescent Psychiatry. Sono stati indirizzati da specialisti o si sono auto-riferiti. Tutti i partecipanti hanno completato una valutazione diagnostica.	4 – 16 anni	Le diagnosi consensuali si sono basate sui criteri ICD-10 e sono state fornite da almeno due esaminatori che hanno esaminato i partecipanti in una o tre sessioni e hanno studiato tutti i risultati della valutazione (ADOS, ADI-R, QI, test neuropsicologici, rapporti di altre istituzioni, pagelle scolastiche e home video).
Kim 2012	USA	Due coorti sulla base	21 – 47 mesi	I punteggi su ADI-R, ADOS e le osservazioni cliniche sono stati utilizzati

		delle competenze linguistiche. Bambini inclusi da due progetti, Early Diagnosis of Autism (EDX) e First Words and Toddlers (FW/T) e presso l'Università del Michigan Autism and Communication Disorders Center (UMACC).		da due medici per fare una diagnosi clinica che rende operativi i criteri del DSM-IV. Per i casi clinici, una diagnosi è stata fatta da uno psicologo e/o psichiatra dopo aver esaminato tutte le informazioni.
Le Couteur 2008	UK	Bambini reclutati da due studi precedenti, una valutazione di un intervento di formazione dei genitori e uno studio sulla relazione tra funzione esecutiva e sintomatologia autistica in bambini molto piccoli. Tutti i bambini sono stati inizialmente identificati da logopedisti e pediatri locali come aventi difficoltà di parola o comunicazione o sospetto ASD.	24 – 49 mesi	Gli autori senior hanno formulato una diagnosi clinica basata su tutte le informazioni cliniche disponibili in tutti gli ambienti, insieme a ADI-R, ADOS, considerando i criteri ICD-10. Gli autori hanno avuto accesso a ulteriori informazioni cliniche e rapporti su molti dei bambini. Dove c'era incertezza, è stato consultato il calendario delle interviste ADI-R e guardato la videocassetta di valutazione ADOS per raggiungere un giudizio consensuale.
Lord 2000	USA	Studio caso-controllo in cui i bambini identificati con autismo, PDD-NOS e	Età media Modulo 1: 4.2 anni Modulo 2: 4.6 anni	Le diagnosi cliniche sono state assegnate sulla base delle impressioni cliniche di uno psicologo clinico e di uno psichiatra infantile che hanno intervistato i genitori e osservato il bambino separatamente e discusso le impressioni discrepanti fino a

		non spettro sono stati abbinati per età mentale verbale	Modulo 3: 9.1 anni	raggiungere un consenso. I medici hanno avuto accesso all'anamnesi, ai risultati di un esame fisico e ai punteggi dell'ADI-R. Le osservazioni dirette del singolo partecipante sono avvenute durante l'ADOS-G, l'esame fisico, i test psicologici e il tempo libero con i genitori. Sono stati considerati criteri DSM-IV or ICD-10.
Maljaars 2012	Paesi Bassi	Non chiaro il processo di arruolamento	<12 anni	Tutti i bambini con ASD sono stati diagnosticati clinicamente sulla base dei criteri del DSM-IV-TR per i disturbi pervasivi dello sviluppo prima del reclutamento per lo studio da parte di professionisti indipendenti e qualificati.
Mazefsky 2006	USA	I partecipanti hanno ricevuto valutazioni diagnostiche presso una clinica specializzata per la valutazione dei PDD in un centro medico universitario. I bambini vengono indirizzati a questa clinica in genere da provider di comunità e organizzazioni di advocacy.	22 mesi – 8 anni	A tutti i membri della clinica sono stati forniti i risultati del questionario con punteggio e i precedenti rapporti di valutazione. Durante una sessione finale di feedback alla quale hanno partecipato i genitori e tutto il personale della clinica coinvolto nella valutazione, il personale della clinica ha riportato osservazioni e posto domande sul bambino. Una decisione riguardo alla diagnosi coerente con i criteri DSM-IV è stata presa in quel momento con il contributo del team multidisciplinare.
Medda 2018	Germany	I partecipanti sono stati indirizzati ASD al Dipartimento di Psichiatria, Psicosomatica e Psicoterapia dell'infanzia e dell'adolescenza, Ospedale universitario di Francoforte sul Meno per sospetto. Sono stati inclusi tutti	Età media Modulo 1: 5.2 anni Modulo 2: 6.6 anni Modulo 3: 10.3 anni	La diagnosi clinica di ASD secondo l'ICD-10 è stata fatta dopo aver ottenuto l'anamnesi, un esame medico, ADOS, ADI-R e ulteriori scale di valutazione di genitori e insegnanti.

		coloro con una o più diagnosi psichiatriche o disturbi dello sviluppo.		
Miller 2018	USA	I partecipanti erano bambini con ASD tratti da un'ampia indagine multicentrica sulla diagnosi precoce di ASD. Il focus è su un sottogruppo di bambini con ASD definito come funzionamento verbale e non verbale al di sotto di un livello di 12 mesi	16 – 30 mesi	Lo studio ha utilizzato i criteri DSM-IV-TR per dare una valutazione clinica, nonché i dati di una storia dello sviluppo e misure standardizzate. Ulteriori dati sulla presenza o assenza di sintomi di ASD relativi ai bambini partecipanti sono stati raccolti utilizzando un'intervista mirata al caregiver progettata dal team di ricerca.
Molloy 2011	USA	Le informazioni per questo studio sono state raccolte come parte della valutazione clinica dei bambini riferiti alla divisione di pediatria dello sviluppo e del comportamento del Cincinnati Children's Hospital Medical Center per la valutazione del ritardo dello sviluppo e del possibile ASD.	2.2 – 12.9 anni	La valutazione multidisciplinare standard per ASD include una visita iniziale con un pediatra dello sviluppo. Uno psicologo clinico conduce un colloquio con i genitori, valuta le capacità cognitive con misure standard e valuta le capacità di comportamento adattivo con le Vineland Adaptive Behavior Scales. Le capacità di comunicazione sono valutate da un logopedista che amministra anche l'ADOS. I criteri di riferimento sono quelli del DSM-IV-TR.

Oosterling 2010	Paesi Bassi	Campione costituito da bambini piccoli (20-40 mesi) indirizzati per la valutazione clinica al Centro Karakter di Nijmegen, Università di Psichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza.	31.0 – 33.7 mesi	Sulla base del programma diagnostico multidisciplinare, è stata stabilita una diagnosi clinica considerando i criteri DSM-IV, da parte di almeno due professionisti esperti, uno psichiatra infantile e uno psicologo, e basandosi su tutte le informazioni disponibili.
Papanikolaou 2009	Grecia	Campione costituito da bambini inviati per la valutazione clinica a una clinica ambulatoriale per PDD. Le fonti di riferimento includevano strutture cliniche di assistenza primaria, professionisti indipendenti, scuole e genitori.	Età media 83 mesi	La diagnosi clinica è stata fatta seguendo i criteri DSM-IV, sulla base di tutte le informazioni disponibili da una varietà di fonti, esclusi i punteggi degli algoritmi ADI-R e ADOS-G che sono stati calcolati successivamente.
Risi 2006	USA	I bambini avevano completato una valutazione diagnostica presso l'Università del Michigan Autism and Communication Disorders Clinic o la University of Chicago Clinic Developmental Disorders Clinic o facevano parte di uno	Età media 28.5 mesi (coorte A) 62.5 mesi (coorte B)	L'ADI-R è stato somministrato a un caregiver da un clinico psicologo che ha somministrato entro pochi giorni anche i test psicometrici e l'ADOS. Diversi giorni dopo, ai medici fu data una pagina di riepilogo delle informazioni provenienti da ADI-R, ADOS e altri test prima di vedere i partecipanti e le loro famiglie per colloquio e osservazione non standardizzati. Subito dopo la visita finale, una diagnosi clinica di consenso è stata determinata da tutti i medici dopo aver esaminato tutte le informazioni. I criteri considerati sono quelli del DSM-IV.

		studio longitudinale condotto attraverso centri presso l'Università della Carolina del Nord, Chapel Hill e l'Università di Chicago.		
Ventola 2006	USA	I partecipanti facevano parte di uno studio di screening più ampio. I bambini nel presente studio hanno fallito lo screening della Lista di controllo modificata per l'autismo nei bambini piccoli. La maggior parte dei bambini nello studio è stata sottoposta a screening dai provider di servizi di intervento precoce tra i 16 ei 30 mesi. Questi bambini erano stati identificati come aventi una certa area di preoccupazione per lo sviluppo, ma non avevano ancora ricevuto alcuna diagnosi e non stavano ricevendo più	Età media alla diagnosi 26 mesi (range 16-31 mesi)	Il giudizio clinico è stato basato sui criteri DSM-IV.

		di un intervento minimo (1-2 ore a settimana).		
Wiggins 2008	USA	Campione costituito da bambini facenti parte di uno studio di screening su larga scala, identificati dal loro medico di base o dal loro provider di intervento precoce.	16 – 37 mesi	Il giudizio clinico è stato basato sui criteri DSM-IV.
ADOS-2				
Studio	**Paese**	**Modalità arruolamento**	**Età**	**Descrizione reference standard**
Homg 2021	USA	I casi e i non casi sono stati estratti dalle cartelle cliniche un unico centro (Mid-Atlantic urban ASD specialty clinic).	12 – 30 mesi	Il metodo dignostico è poco chiaro su parla di "best estimate clinical diagnosis" basate su DSM-5.
Barbaresi 2022	USA	Bambini arruolati consecutivamente, valutati per ASD presso una clinica di valutazione dello sviluppo di un ospedale pediatrico, tra maggio 2019 e febbraio 2020.	33 – 50 mesi	Ogni bambino è stato valutato da un clinico specializzato circa la storia dello sviluppo, l'esame fisico e clinico. Sono stati valutati i sintomi di ASD con DSM-5, gravità dei sintomi con DSM-5 per i criteri A e B.
de Bildt 2009	Paesi Bassi	Tutte le amministrazioni ADOS hanno avuto luogo nell'ambito di due ampi	13 – 198 mesi	La maggior parte dei bambini ha completato una diagnosi basata sui criteri DSM-IV-TR alla Clinica ASD dell'Università di Utrecht, o presso l'Università di Psichiatria Clinica per bambini e adolescenti di Groningen. Gli altri hanno

		studi nei Paesi Bassi sulla genetica degli ASD. Questi studi includevano bambini segnalati per problemi psichiatrici infantili/ASD e bambini provenienti da uno studio epidemiologico sull'ASD nella disabilità intellettiva.		completato una procedura di classificazione standardizzata.
Kamp-Becker 2013	Germania	Tutti i partecipanti sono stati indirizzati consecutivamente come con possibile ASD all'ambulatorio specializzato in bambini e adolescenti e/o hanno partecipato a un programma di ricerca sull'ASD presso la Philipps-University Marburg, Department of Child and Adolescent Psychiatry. Sono stati indirizzati da specialisti o si sono auto-riferiti. Tutti i partecipanti hanno completato una	4 – 16 anni	Le diagnosi consensuali si sono basate sui criteri ICD-10 e sono state fornite da almeno due esaminatori che hanno esaminato i partecipanti in una o tre sessioni e hanno studiato tutti i risultati della valutazione (ADOS, ADI-R, QI, test neuropsicologici, rapporti di altre istituzioni, pagelle scolastiche e home video).

		valutazione diagnostica.		
Medda 2018	Germania	I partecipanti sono stati indirizzati o si sono auto-riferiti per sospetto ASD al Dipartimento di Psichiatria, Psicosomatica e Psicoterapia dell'infanzia e dell'adolescenza, Ospedale universitario di Francoforte sul Meno. Sono stati inclusi tutti i bambini/adolescenti con una o più diagnosi psichiatriche o disturbi dello sviluppo.	2 – 16 anni	La diagnosi clinica di ASD è stata effettuata seguendo i criteri ICD-10, ed è stata stabilita dopo aver ottenuto l'anamnesi, un esame medico, ADOS, ADI-R e ulteriori scale di valutazione da genitori e insegnanti.
CARS				
Studio	**Paese**	**Modalità arruolamento**	**Età**	**Descrizione reference standard**
Chlebowski 2010	USA	Studio prospettico di coorte su bambini che hanno fallito una valutazione di screening e un follow-up telefonico sui problemi di sviluppo. Tutti i bambini sono stati invitati per una valutazione dello sviluppo a 2 anni di età e una rivalutazione dello sviluppo	21 – 30 mesi	Il gruppo del disturbo autistico era composto da bambini che soddisfacevano i criteri del DSM-IV per una diagnosi di disturbo autistico, basata su ADOS, ADI-R, colloquio con i genitori, e osservazione diretta del bambino. Il gruppo PDD-NOS era composto da bambini con diagnosi di PDD-NOS secondo la migliore stima clinica, basata su ADOS, colloquio con i genitori e osservazione diretta del bambino. Il gruppo con diagnosi non ASD (non ASD) era costituito da bambini con diagnosi di disabilità intellettiva, ritardo dello sviluppo globale, disturbo del linguaggio dello sviluppo o altre diagnosi del DSM-IV.

		a 4 anni di età.		
Matson 2010	USA	I partecipanti a questo studio erano bambini e adolescenti di età compresa tra 3 e 14 anni, visti in una clinica universitaria per i disturbi dello sviluppo.	Età media 7 anni	La diagnosi clinica si è basata sui criteri DSM-IV-TR/ICD-10. Gli elementi dell'elenco di controllo comprendono i tre domini principali dei sintomi coinvolti nella diagnosi di ASD: compromissione dell'interazione sociale, comunicazione e comportamenti limitati e/o ripetitivi. Ai genitori è stato chiesto di compilare la lista di controllo rispetto al comportamento del figlio e di indicare un "sì" se il sintomo era applicabile al loro bambino, o "no" se non lo era. L'inclusione nel gruppo ASD si è verificata se un bambino o un adolescente ha approvato almeno tre elementi in questa valutazione, in particolare due menomazioni nell'interazione sociale e uno nella comunicazione o schemi ripetitivi, stereotipati o limitati. Con meno di tre sintomi approvati, il partecipante veniva inserito nel gruppo non ASD.
Mayes 2009	USA	Arruolamento non chiaro.	Età medie 5.5 – 7.6 anni	Valutazioni cliniche diagnostiche effettuate da psicologi con dottorato di ricerca autorizzati, psichiatri infantili certificati dal consiglio o un pediatra dello sviluppo, utilizzando i criteri del DSM-IV.
Mayes 2014	USA	I partecipanti sono riferiti consecutivamente per possibile ASD nelle cliniche indipendenti di tre psicologi dottorandi autorizzati, uno psichiatra infantile certificato dal consiglio e un pediatra dello sviluppo, tutti con una vasta formazione ASD ed esperienza clinica.	Età media 7.3 anni	Le valutazioni diagnostiche includevano un colloquio con il genitore (e il bambino se in grado) sulla storia precoce e sui sintomi attuali; una revisione dell'intervento precoce, della scuola e delle cartelle cliniche; punteggi sulle scale di valutazione del comportamento e dell'autismo compilate dai genitori e, nella maggior parte dei casi, anche dagli insegnanti o dai fornitori di assistenza all'infanzia; e le osservazioni cliniche del bambino, con criteri DSM-V.
Miller 2018	USA	I partecipanti erano bambini con ASD tratti da	16 – 30 mesi	Lo studio ha utilizzato i criteri DSM-IV-TR per dare una valutazione clinica, nonché i dati di una storia dello sviluppo e misure standardizzate. Ulteriori dati sulla

		un'ampia indagine multicentrica sulla diagnosi precoce di ASD. Il focus è su un sottogruppo di bambini con ASD definito come funzionamento verbale e non verbale al di sotto di un livello di 12 mesi		presenza o assenza di sintomi di ASD relativi ai bambini partecipanti sono stati raccolti utilizzando un'intervista mirata al caregiver progettata dal team di ricerca.
Ponde 2013	Canada	La popolazione target era costituita dai figli di genitori immigrati, che erano stati indirizzati a una struttura di assistenza primaria a causa di tratti autistici.	2 – 5 anni	I bambini sono stati sottoposti a una valutazione clinica dopo la quale è stata data loro una diagnosi utilizzando i criteri DSM-IV-TR.
Rellini 2004	Italia	Gli autori hanno osservato bambini inviati all'Unità di Psichiatria e Psicoterapia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma tra il 1998 e il 2000, per disturbi legati ai disturbi dello spettro autistico.	Età media 4.9 anni	Tutti i soggetti sono stati diagnosticati clinicamente secondo i criteri del DSM-IV da un neuropsichiatra infantile, utilizzando interviste cliniche con genitori e bambino, in una stanza dotata di materiale ludico adeguato al livello di età. Un'accurata storia dello sviluppo del bambino è stata registrata durante il colloquio con i genitori. Successivamente un altro esaminatore (uguale per tutti i soggetti) ha condotto una valutazione sintomatologica e funzionale di ciascun bambino, utilizzando le seguenti scale di valutazione durante tre o più sessioni videoregistrate di un'ora ciascuna: CARS, ABC, ERC-A, PEP-r e Leiter Scala delle prestazioni internazionali. La diagnosi clinica e lo studio con CARS e ABC erano totalmente indipendenti l'uno dall'altro.
Russell 2010	India	Le cartelle dei bambini e degli adolescenti riferiti alla	Età media 5.1 anni	La diagnosi clinica è stata basata sui criteri ICD-10 ed è stata realizzata dagli psichiatri consulenti e successivamente approvata dall'équipe multidisciplinare composta da educatori, terapisti

		clinica per sospetta diagnosi di autismo (Disturbo Pervasivo dello Sviluppo dell'ICD-10) sono state identificate dal database dell'unità per un periodo di sei anni dal 2001 al 2007. Sono stati raccolti i dati per ogni visita clinica effettuata dal bambino, che è stato considerato idoneo per questo studio se con sospetto di avere autismo in qualsiasi momento del decorso clinico.		occupazionali, logopedisti e infermieri psichiatrici. Le diagnosi sono state fatte da osservazioni dirette di bambini in attività semistrutturate basate sul gioco e interviste ai genitori.
Ventola 2006	USA	I partecipanti facevano parte di uno studio di screening più ampio. I bambini nel presente studio hanno fallito lo screening della Lista di controllo modificata per l'autismo nei bambini piccoli. La maggior parte dei bambini nello studio è stata sottoposta a screening dai	Età media alla diagnosi 26 mesi (range 16-31 mesi)	Il giudizio clinico è stato basato sui criteri DSM-IV.

		provider di servizi di intervento precoce tra i 16 ei 30 mesi. Questi bambini erano stati identificati come aventi una certa area di preoccupazione per lo sviluppo, ma non avevano ancora ricevuto alcuna diagnosi e non stavano ricevendo più di un intervento minimo (1-2 ore a settimana).		
Wiggins 2008	USA	Campione costituito da bambini facenti parte di uno studio di screening su larga scala, identificati dal loro medico di base o dal loro provider di intervento precoce.	16 – 37 mesi	Il giudizio clinico è stato basato sui criteri DSM-IV.
GARS				
Studio	**Paese**	**Modalità arruolamento**	**Età**	**Descrizione reference standard**
Ringwood 2011	USA	Studio trasversale che ha analizzato i dati precedentemente raccolti da un gruppo di valutazione multidisciplinare allo scopo	17 – 39 mesi	Sono state condotte valutazioni diagnostiche complete da un pediatra dello sviluppo, tre psicologi clinici e dai genitori dei bambini. Le informazioni sono state raccolte utilizzando interviste semi-strutturate ai genitori per informazioni di base e storia, osservazione diretta del bambino e strumenti standardizzati. I genitori hanno completato due questionari, il GARS e l'M-CHAT. Durante la valutazione, il pediatra dello sviluppo ha

		di valutare i bambini con sospetto di ritardo dello sviluppo. I dati esaminati in questo studio provenivano da valutazioni condotte tra gennaio 2007 e marzo 2008. I partecipanti a questo studio erano di età inferiore ai 3 anni.		intervistato i genitori mentre uno dei tre psicologi somministrava il Bayley-III e il Vineland-II in modo da poter determinare i livelli di sviluppo e il funzionamento del comportamento adattivo dei bambini. Attraverso la consultazione, il pediatra e lo psicologo dello sviluppo sono giunti a una diagnosi concordata, basata sul loro giudizio clinico utilizzando i criteri DSM-IV-TR.
ADI-R				
Studio	**Paese**	**Modalità arruolamento**	**Età**	**Descrizione reference standard**
Cox 1999	UK	Campione di bambini derivante da uno screening che utilizzava CHAT per il controllo dello sviluppo di routine di 18 mesi. A causa delle limitazioni delle risorse, solo un piccolo numero di bambini poteva essere visto per una valutazione clinica dettagliata e, per ragioni pragmatiche, le risorse sono state concentrate su quei bambini che erano considerati a maggior rischio di	20 mesi	Diagnosi finale effettuata con ICD-10 a 20 mesi, in cui la diagnosi clinica era indipendente dalla storia dello sviluppo acquisita dai genitori tramite ADI-R. Tuttavia, l'incorporazione non è stata evitata a 42 mesi quando la diagnosi clinica non era indipendente dalla diagnosi clinica a 20 mesi, né dalle informazioni ottenute dall'intervista ADI-R.

		sviluppare autismo o PDD.		
Gray 2008	Australia	Bambini inviati a una clinica di valutazione per bambini con problemi di sviluppo e/o con sospetto di autismo, tra marzo 2002 e novembre 2005.	20 – 55 mesi	Le diagnosi sono state effettuate secondo i criteri diagnostici del DSM-IV per il Disturbo Autistico. Un medico ha somministrato l'ADI-R, e un secondo medico ha somministrato l'ADOS, senza conoscere i risultati dell'ADI-R. I medici sono quindi giunti a una diagnosi clinica DSM-IV, tenendo conto di tutte le informazioni ottenute durante la valutazione.
Matson 2010	USA	Non chiaro l'arruolamento.	3 – 14 anni	I partecipanti sono stati valutati da studenti di dottorato in psicologia clinica (sotto la supervisione di uno psicologo autorizzato con oltre 30 anni di esperienza nella valutazione e nel trattamento dei disturbi dello sviluppo) presso una clinica universitaria per i disturbi dello sviluppo dei servizi psicologici. Le diagnosi cliniche di ASD sono state assegnate sulla base dei dati provenienti da interviste diagnostiche, scale di valutazione (DSM-IV/ICD-10), osservazioni del bambino, giudizio clinico e un colloquio approfondito con i genitori.
Oosterling 2010	Paesi Bassi	Campione costituito da bambini piccoli (20-40 mesi) indirizzati per la valutazione clinica al Centro Karakter di Nijmegen, Università di Psichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza.	31.0 – 33.7 mesi	Sulla base del programma diagnostico multidisciplinare, è stata stabilita una diagnosi clinica considerando i criteri DSM-IV, da parte di almeno due professionisti esperti, uno psichiatra infantile e uno psicologo, e basandosi su tutte le informazioni disponibili.
Risi 2006	USA	I bambini avevano completato una valutazione diagnostica presso l'Università del Michigan	Età media 28.5 mesi (coorte A) 62.5 mesi (coorte B)	L'ADI-R è stato somministrato a un caregiver da un clinico psicologo, che ha somministrato entro pochi giorni anche i test psicometrici e l'ADOS. Diversi giorni dopo, ai medici fu data una pagina di riepilogo delle informazioni provenienti da ADI-R, ADOS e altri test prima di vedere i partecipanti e le loro famiglie per colloquio e osservazione non standardizzati. Subito

		Autism and Communication Disorders Clinic o la University of Chicago Clinic Developmental Disorders Clinic o facevano parte di uno studio longitudinale condotto attraverso centri presso l'Università della Carolina del Nord, Chapel Hill e l'Università di Chicago.		dopo la visita finale, una diagnosi clinica di consenso è stata determinata da tutti i medici dopo aver esaminato tutte le informazioni. I criteri considerati sono quelli del DSM-IV.
Vanegas 2016	USA	Campione costituito da genitori di lingua spagnola di bambini con ASD o altra disabilità o ritardo dello sviluppo, reclutati da cliniche di sviluppo e gruppi di supporto. I criteri di reclutamento includevano essere un genitore di origine latinoamericana la cui lingua principale era lo spagnolo e che aveva un bambino di età compresa tra 4 e 16 anni con una disabilità dello sviluppo o neurologica	4 – 16 anni	Due clinici non coinvolti nella somministrazione dell'ADI-R (uno psicologo dello sviluppo e un logopedista) hanno esaminato in modo indipendente le cartelle cliniche dei bambini. I medici hanno esaminato i record utilizzando uno schema di codifica basato sui criteri del DSM-IV.

		diagnosticata clinicamente (ad es. disturbo della comunicazione, disabilità intellettiva, sindrome di Down o ADHD) o Disturbo dello spettro autistico.		
Ventola 2006	USA	I partecipanti facevano parte di uno studio di screening più ampio. I bambini nel presente studio hanno fallito lo screening della Lista di controllo modificata per l'autismo nei bambini piccoli. La maggior parte dei bambini nello studio è stata sottoposta a screening dai provider di servizi di intervento precoce tra i 16 ei 30 mesi. Questi bambini erano stati identificati come aventi una certa area di preoccupazione per lo sviluppo, ma non avevano ancora ricevuto alcuna diagnosi e	Età media alla diagnosi 26 mesi (range 16-31 mesi)	Il giudizio clinico è stato basato sui criteri DSM-IV.

		non stavano ricevendo più di un intervento minimo (1-2 ore a settimana).		
Wiggins 2008	USA	Campione costituito da bambini facenti parte di uno studio di screening su larga scala, identificati dal loro medico di base o dal loro provider di intervento precoce.	16 – 37 mesi	Il giudizio clinico è stato basato sui criteri DSM-IV.
DISCO				
Studio	**Paese**	**Modalità arruolamento**	**Età**	**Descrizione reference standard**
Maljaars 2012	Paesi Bassi	Non chiaro il processo di arruolamento .	<12 anni	Tutti i bambini con ASD sono stati diagnosticati clinicamente sulla base dei criteri del DSM-IV-TR per i disturbi pervasivi dello sviluppo prima del reclutamento per lo studio da parte di professionisti indipendenti e qualificati.
CASD				
Studio	**Paese**	**Modalità arruolamento**	**Età**	**Descrizione reference standard**
Mayes 2014	USA	I partecipanti sono riferiti consecutivamente per possibile ASD nelle cliniche indipendenti di tre psicologi dottorandi autorizzati, uno psichiatra infantile certificato dal consiglio e un pediatra dello sviluppo, tutti con una vasta formazione	Età media 7.3 anni	Le valutazioni diagnostiche includevano un colloquio con il genitore (e il bambino se in grado) sulla storia precoce e sui sintomi attuali; una revisione dell'intervento precoce, della scuola e delle cartelle cliniche; punteggi sulle scale di valutazione del comportamento e dell'autismo compilate dai genitori e, nella maggior parte dei casi, anche dagli insegnanti o dai fornitori di assistenza all'infanzia; e le osservazioni cliniche del bambino, con criteri DSM-V.

		ASD ed esperienza clinica.		
Tierney 2015		Il campione è costituito da bambini indirizzati alla clinica per la valutazione dello sviluppo della comunicazione pediatrica di Penn State Hershey per preoccupazioni riguardanti il linguaggio, il linguaggio o l'autismo.	24 – 55 mesi	Tutti i bambini sono stati valutati da un pediatra dello sviluppo e da un logopedista certificato, con oltre 25 anni di esperienza. La valutazione diagnostica includeva un colloquio diagnostico con i genitori, una revisione dei registri degli interventi precoci e dei rapporti degli insegnanti e il completamento di CASD, CARS e una checklist dei criteri DSM (utilizzando il DSM-4 o il DSM-5, a seconda di quale fosse corrente al momento della valutazione) da parte del pediatra dello sviluppo.
ASRS				
Studio	**Paese**	**Modalità arruolamento**	**Età**	**Descrizione reference standard**
Zhou 2018	Cina	Il campione in studio era composto da due sottogruppi: bambini reclutati in asili nido e bambini reclutati in scuole di istruzione speciale.	Età media 4 anni	La diagnosi clinica di ASD è stata confermata secondo i criteri del DSM-V dagli psichiatri pediatrici.

COMPORTAMENTALI COMPRENSIVI INDIVIDUALI BASATI SUI PRINCIPI DELL'APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS

Quesito

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare interventi comportamentali comprensivi individuali basati sui principi dell'Applied Behavior Analysis (ABA)?

Protocollo di revisione sistematica

Popolazione

Bambini ed adolescenti con ASD

Intervento

1.Early Intensive Behavioral Intervention (EIBI)
2. Lovaas Model of Applied Behavior Analysis (ABA)
3. Comprehensive Behavior-analytic Intervention

Confronto

Nessun trattamento o trattamento standard

Outcome (Esiti)

Sintomi core (comunicazione sociale, interazione sociale)
Sintomi core ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi)
Abilità adattive
Comportamento
Qualità della vita
Funzionamento globale
Abilità di linguaggio
Intenzionalità comunicativa
Attenzione condivisa
Abilità cognitive

Imitazione
Stress genitori
Abilità di linguaggio recettivo
Abilità di linguaggio espressivo
Dis-regolazione emotiva (Irritabilità)
Processamento sensoriale
Drop-out

Tipi di studi inclusi

Studi randomizzati controllati. La randomizzazione protegge contro le differenze sistematiche tra i gruppi di trattamento che sono contrapposti e permette di valutare la relazione causale tra l'intervento e gli esiti in studio. Descriveremo le evidenze provenienti da revisioni sistematiche di studi non randomizzati.

Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi

È stato effettuato un aggiornamento delle ricerche sistematiche della letteratura fino al marzo 2023, senza limitazioni di lingua. Per la strategia di ricerca per gli effetti desiderabili ed indesiderabili sono stati inoltre ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli identificati attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov). Per l'identificazione di studi riguardanti l'accettabilità, i valori, l'equità, la fattibilità, le risorse economiche degli interventi è stata effettuata la ricerca sistematica della letteratura consultando le banche dati, in combinazione con le strategie sviluppate per l'identificazione degli studi sull'efficacia degli interventi.

Cochrane Library Issue 3, March 2023 Disegno di studio: RS e RCT

#1MeSH descriptor: [Child Development Disorders, Pervasive] explode all trees
#2(autis* or ASD or ASDs or PDD or PDDs):ti,ab
#3(pervasiv* NEXT development* NEXT disorder*):ti,ab,kw
#4(kanner*):ti,ab,kw
#5(asperg* not aspergill*):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):ti,ab,kw
#8(school next age*):ti,ab,kw
#9#7 or #8
#10MeSH descriptor: [Early Intervention, Educational] this term only
#11MeSH descriptor: [Behavior Therapy] this term only
#12Lovaas*
#13(intens* NEAR/3 (intervent* or therap* or treat* or program*))
#14(IBI or EIBI)
#15applied NEXT behavio* NEXT analy* or ABA
#16behavio* NEXT analy* NEXT intervention
#17{OR #10-#16}
#18#6 and #9 and #17 with Cochrane Library publication date from Jan 2020 to present, in Cochrane Reviews
#19#6 and #9 and #17 with Publication Year from 2020 to present, in Trials

The Cochrane Library (via onlinelibrary.wiley.com) 2020 Disegno di studio: RS e RCT

#1 MeSH descriptor: [Child Development Disorders, Pervasive] explode all trees
#2 (autis* or ASD or ASDs or PDD or PDDs):ti,ab
#3 (pervasiv* NEXT development* NEXT disorder*):ti,ab,kw
#4 (kanner*):ti,ab,kw

#5 (asperg* not aspergill*):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):ti,ab,kw
#8 (school next age*):ti,ab,kw
#9 #7 or #8
#10 MeSH descriptor: [Early Intervention, Educational] this term only
#11 MeSH descriptor: [Behavior Therapy] this term only
#12 Lovaas*
#13 (intens* NEAR/3 (intervent* or therap* or treat* or program*))
#14 (IBI or EIBI)
#15 applied NEXT behavio* NEXT analy* or ABA
#16 behavio* NEXT analy* NEXT intervention
#17 {OR #10-#16}
#18 #6 and #9 and #17 in in Cochrane Reviews and Trials

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to March 01, 2023> Disegno di studio: RS e RCT

1 "Early Intervention (Education)"/
2 Lovaas$.tw.
3 behavior therapy/
4 (intens$ adj3 (interven$ or therap$ or treat$ or program$)).tw.
5 (IBI or EIBI).tw.
6 (applied behavio$ analy$ or ABA).tw.
7 behavior analytic intervention$.tw.
8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
9 exp Child Development Disorders, Pervasive/
10 (autis* or ASD or ASDs).tw.
11 PDD.tw.
12 pervasive developmental disorder$.tw.
13 kanner$.tw.
14 asperg$.tw.
15 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
16 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
17 (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.
18 (school adj2 age*).ti,ab.

19 16 or 17 or 18
20 8 and 15 and 19
21 randomized controlled trial.pt.
22 controlled clinical trial.pt.
23 random*.ab.
24 placebo.ab.
25 clinical trials as topic.sh.
26 random allocation.sh.
27 trial.ti.
28 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27
29 exp animals/ not humans.sh.
30 28 not 29
31 meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/
32 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf,kw.
33 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf,kw.
34 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf,kw.
35 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw.
36 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.
37 (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw.
38 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or biomedical technology assessment*).mp,hw.
39 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.
40 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
41 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw.
42 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw.
43 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab,kf,kw.
44 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
45 20 and 30
46 20 and 44
47 45 or 46
48 limit 47 to yr="2020 -Current"

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to March 17, 2020> Disegno di studio: RS e RCT

1 "Early Intervention (Education)"/
2 Lovaas$.tw.
3 behavior therapy/
4 (intens$ adj3 (interven$ or therap$ or treat$ or program$)).tw.
5 (IBI or EIBI).tw.

6 (applied behavio$ analy$ or ABA).tw.
7 behavior analytic intervention$.tw.
8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
9 exp Child Development Disorders, Pervasive/
10 (autis* or ASD or ASDs).tw.
11 PDD.tw.
12 pervasive developmental disorder$.tw.
13 kanner$.tw.
14 asperg$.tw.
15 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
16 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
17 (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.
18 (school adj2 age*).ti,ab.
19 16 or 17 or 18
20 8 and 15 and 19
21 randomized controlled trial.pt.
22 controlled clinical trial.pt.
23 random*.ab.
24 placebo.ab.
25 clinical trials as topic.sh.
26 random allocation.sh.
27 trial.ti.
28 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27
29 exp animals/ not humans.sh.
30 28 not 29
31 meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or
"systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/
32 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf,kw.
33 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf,kw.
34 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3
analy*)).ti,ab,kf,kw.
35 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw.
36 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.
37 (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw.

38 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or biomedical
technology assessment*).mp,hw.
39 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.
40 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
41 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw.
42 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw.
43 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab,kf,kw.
44 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
45 20 and 30
46 20 and 44
47 45 or 46

Database: Embase <1974 to 2023 March 01> Disegno di studio: RS e RCT

1 exp autism/
2 pervasive development$ disorder$.tw.
3 (PDD or PDDs or ASD or ASDs).tw.
4 autis$.tw.
5 asperger$.tw.
6 kanner$.tw.
7 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
8 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
9 (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.
10 (school adj2 age*).ti,ab.
11 8 or 9 or 10
12 7 and 11
13 early childhood intervention/
14 behavior therapy/
15 Lovaas$.tw.
16 (intens$ adj3 (interven$ or therap$ or treat$ or program$)).tw.
17 (applied behavio$ analy$ or ABA).tw.
18 behavior analytic intervention$.tw.
19 (IBI or EIBI).tw.
20 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19
21 12 and 20
22 crossover-procedure/ or double-blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single-blind procedure/ or (random* or factorial* or crossover* or cross over* or placebo* or (doubl* adj blind*) or (singl* adj blind*) or assign* or allocat* or volunteer*).tw.
23 21 and 22

24 "systematic review"/ or meta analysis/
25 "meta analysis (topic)"/
26 "systematic review (topic)"/
27 biomedical technology assessment/
28 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.
29 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.
30 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab.
31 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.
32 (handsearch* or hand search*).ti,ab.
33 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab. (
34 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.
35 (meta regression* or metaregression*).ti,ab.
36 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or biomedical technology assessment*).mp,hw.
37 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.
38 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
39 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.
40 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.
41 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.
42 or/24-41
43 21 and 42
44 23 or 43
45 limit 44 to yr="2020 -Current"

Embase <1974 to 2020 March 18> Disegno di studio: RS e RCT

1 exp autism/
2 pervasive development$ disorder$.tw.
3 (PDD or PDDs or ASD or ASDs).tw.
4 autis$.tw.
5 asperger$.tw.
6 kanner$.tw.
7 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
8 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
9 (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. (2290596)
10 (school adj2 age*).ti,ab.
11 8 or 9 or 10
12 7 and 11
13 early childhood intervention/
14 behavior therapy/
15 Lovaas$.tw.
16 (intens$ adj3 (interven$ or therap$ or treat$ or program$)).tw.
17 (applied behavio$ analy$ or ABA).tw.
18 behavior analytic intervention$.tw.
19 (IBI or EIBI).tw.
20 13 or 14 or 15 or 16 or 19
21 12 and 20
22 crossover-procedure/ or double-blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single-blind
procedure/ or (random* or factorial* or crossover* or cross over* or placebo* or (doubl* adj blind*) or
(singl* adj blind*) or assign* or allocat* or volunteer*).tw.
23 21 and 22
24 "systematic review"/ or meta analysis/
25 "meta analysis (topic)"/
26 "systematic review (topic)"/
27 biomedical technology assessment/
28 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.
29 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.
30 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3
analy*)).ti,ab.
31 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.
32 (handsearch* or hand search*).ti,ab.
33 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.
34 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or
technology appraisal*).ti,ab.
35 (meta regression* or metaregression*).ti,ab.
36 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or biomedical
technology assessment*).mp,hw.

37 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.
38 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
39 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.
40 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.
41 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.
42 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
43 21 and 42
44 23 or 43

APA PsycInfo <1806 to February Week 3 2023> Disegno di studio: RS e RCT

1 exp Pervasive Developmental Disorders/
2 pervasive development$ disorder$.tw.
3 (PDD or PDDs or ASD or ASDs).tw.
4 (autis* or asperg* or kanner*).tw.
5 1 or 2 or 3 or 4
6 (child* or schoolchild* or kid or kids or toddler* or adoles* or teen* or boy* or girl* or minors* or underag* or under age or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or preschool* or schoolage).tw.
7 adolescent.mp.
8 (school adj2 age*).ti,ab.
9 6 or 7 or 8
10 early intervention/
11 behavior therapy/
12 behavior modification/
13 behavior analytic intervention$.tw.
14 (applied behavio$ analy$ or ABA).tw.
15 Lovaas.tw.
16 (IBI or EIBI).tw.
17 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16
18 5 and 9 and 17
19 exp Clinical Trials/
20 (random* or (clinical adj3 trial*) or (reserch adj3 design*) or (evaluat adj3 stud*) or (prospective* adj3 stud*)).tw.
21 ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj3 (blind* or mask*)).tw.
22 19 or 20 or 21
23 18 and 22
24 (((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*))).ti,ab,id. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab,id. and "Literature Review".md.) or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or

embase or medline or psyclit or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or "web of science").ab. or ("systematic review" or "meta analysis").md.
25 18 and 24
26 23 or 25
27 limit 26 to yr="2020 -Current"

PsycInfo <1806 to March Week 3 2020> Disegno di studio: RS e RCT

1 exp Pervasive Developmental Disorders/
2 pervasive development$ disorder$.tw.
3 (PDD or PDDs or ASD or ASDs).tw.
4 (autis* or asperg* or kanner*).tw.
5 1 or 2 or 3 or 4
6 (child* or schoolchild* or kid or kids or toddler* or adoles* or teen* or boy* or girl* or minors* or
underag* or under age or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or pubescen* or prepubescen* or
prepuberty* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or preschool* or schoolage).tw.
7 adolescent.mp.
8 (school adj2 age*).ti,ab.
9 6 or 7 or 8
10 early intervention/
11 behavior therapy/
12 behavior modification/
13 Lovaas.tw.
14 (applied behavio$ analy$ or ABA).tw.
15 behavior analytic intervention$.tw.
16 (IBI or EIBI).tw.
17 10 or 11 or 12 or 13 or 16
18 5 and 9 and 17
19 exp Clinical Trials/
20 (random* or (clinical adj3 trial*) or (reserch adj3 design*) or (evaluat adj3 stud*) or (prospective* adj3
stud*)).tw.
21 ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj3 (blind* or mask*)).tw.
22 19 or 20 or 21
23 18 and 22
24 (((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or
(meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2
extract*))).ti,ab,id. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab,id. and "Literature Review".md.) or (cinahl

or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or
"web of science").ab. or ("systematic review" or "meta analysis").md.
25 18 and 24
26 23 or 25

CINAHL EBSCOHOST 2023 Disegno di studio: RS e RCT

S36S18 OR S35
S35S16 AND S34
S34S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26 OR S27 OR S28 OR S29 OR S30 OR S31 OR S32 OR S331,005,581
S33AB (cluster W3 RCT)
S32MH (crossover design) OR MH (comparative studies)
S31AB (control W5 group)
S30MH cluster sample
S29PT (randomized controlled trial)
S28MH (placebos)
S27MH (sample size) AND AB (assigned OR allocated OR control)
S26TI (trial)
S25AB (random*)
S24TI (randomised OR randomized)
S23MH pretest-posttest design
S22MH random assignment
S21MH single-blind studies
S20MH double-blind studies
S19MH randomized controlled trials
S18S16 AND S17
S17(TI (systematic* n3 review*)) or (AB (systematic* n3 review*)) or (TI (systematic* n3 bibliographic*)) or (AB (systematic* n3 bibliographic*)) or (TI (systematic* n3 literature)) or (AB (systematic* n3 literature)) or (TI (comprehensive* n3 literature)) or (AB (comprehensive* n3 literature)) or (TI (comprehensive* n3 bibliographic*)) or (AB (comprehensive* n3 bibliographic*)) or (TI (integrative n3 review)) or (AB (integrative n3 review)) or (JN “Cochrane Database of Systematic Reviews”) or (TI (information n2 synthesis)) or (TI (data n2 synthesis)) or (AB (information n2 synthesis)) or (AB (data n2 synthesis)) or (TI (data n2 extract*)) or (AB (data n2 extract*)) or (TI (medline or pubmed or psyclit or cinahl or (psycinfo not “psycinfo database”) or “web of science” or scopus or embase)) or (AB (medline or pubmed or psyclit or cinahl or (psycinfo not “psycinfo database”) or “web of science” or scopus or embase)) or (MH “Systematic Review”) or (MH “Meta Analysis”) or (TI (meta-analy* or metaanaly*)) or (AB (meta-analy* or metaanaly*))
S16S14 AND S15

S15TX (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*)
S14S7 AND S13
S13S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12
S12TI asperg* OR AB asperg*
S11TI kanner* OR AB kanner*
S10TX autis*
S9(pervasive development* disorder* or PDD or PDDs)
S8(MH "Child Development Disorders, Pervasive+")
S7S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6
S6"behavior analytic intervention" OR "behavior analytic interventions"
S5(applied behavio* analy*) or (ABA)
S4(IBI or EIBI)
S3(intens* N3 interven*) or (intens* N3 therap*) or (intens* N3 treat*) or (intens* N3 program*)
S2lovaas*
S1(MH "Early Intervention") OR (MH "Early Childhood Intervention")

CINAHL (EBSCO HOST) Disegno di studio: RS e RCT

S36 S18 OR S35
S35 S16 AND S34
S34 S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26 OR S27 OR S28 OR S29 OR S30 OR S31
OR S32 OR S33
S33 AB (cluster W3 RCT)
S32 MH (crossover design) OR MH (comparative studies)
S31 AB (control W5 group)
S30 PT (randomized controlled trial)
S29 MH (placebos)
S28 MH (sample size) AND AB (assigned OR allocated OR control)
S27 TI (trial)
S26 AB (random*)
S25 TI (randomised OR randomized)
S24 MH cluster sample
S23 MH pretest-posttest design
S22 MH random assignment
S21 MH single-blind studies
S20 MH double-blind studies
S19 MH randomized controlled trials
S18 S16 AND S17
S17 (TI (systematic* n3 review*)) or (AB (systematic* n3 review*)) or (TI (systematic* n3

bibliographic*)) or (AB (systematic* n3 bibliographic*)) or (TI (systematic* n3 literature)) or (AB
(systematic* n3 literature)) or (TI (comprehensive* n3 literature)) or (AB (comprehensive* n3 literature)) or (TI (comprehensive* n3 bibliographic*)) or (AB (comprehensive* n3 bibliographic*)) or (TI (integrative n3 review)) or (AB (integrative n3 review)) or (JN "Cochrane Database of Systematic Reviews") or (TI
(information n2 synthesis)) or (TI (data n2 synthesis)) or (AB (information n2 synthesis)) or (AB (data n2
synthesis)) or (TI (data n2 extract*)) or (AB (data n2 extract*)) or (TI (medline or pubmed or psyclit or cinahl or (psycinfo not "psycinfo database") or "web of science" or scopus or embase)) or (AB (medline or pubmed or psyclit or cinahl or (psycinfo not "psycinfo database") or "web of science" or scopus or embase)) or (MH "Systematic Review") or (MH "Meta Analysis") or (TI (meta-analy* or metaanaly*)) or (AB (meta-analy* or metaanaly*))
S16 S14 AND S15
S15 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*)
S14 S7 AND S13
S13 S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12
S12 TI asperg* OR AB asperg*
S11 TI kanner* OR AB kanner*
S10 TX autis*
S9 (pervasive development* disorder* or PDD or PDDs)
S8 (MH "Child Development Disorders, Pervasive+")
S7 S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6
S6 (applied behavio* analy*) or (ABA)
S5 (IBI or EIBI)
S4 (intens* N3 interven*) or (intens* N3 therap*) or (intens* N3 treat*) or (intens* N3 program*)
S3 lovaas*
S2 (MH "Early Intervention") OR (MH "Early Childhood Intervention)

Web of Science 2023 Disegno di studio: RCT

1: TS=(intens* NEAR/3 (interven* or therap* or treat* or program*))
2: TS=(lovaas OR IBI or EIBI)
3: TS=("applied behav* analy*" or ABA)
4: #3 OR #2 OR #1
5: TS=(autis* or asperger* or ASD or ASDs or Pervasive development* disorder* or PDD or PDDs or Kanner
6: #4 AND #5

7: TS=(baby or babies or infant* or toddler* or child* or pre-school* or preschool* or boy* or girl*)
8: #7 AND #6
9: TS= clinical trial* OR TS=research design OR TS=comparative stud* OR TS=evaluation stud* OR TS=controlled trial* OR TS=follow-up stud* OR TS=prospective stud* OR TS=random* OR TS=placebo* OR TS=(single blind*) OR TS=(double blind*)
10: #9 AND #8 Timespan: 2020-01-01 to 2020-03-01

Social Science Citation Index Web of Science 2020 Disegno di studio: RCT

# 9 #8 AND #7
# 8 TS= clinical trial* OR TS=research design OR TS=comparative stud* OR TS=evaluation stud* OR
TS=controlled trial* OR TS=follow-up stud* OR TS=prospective stud* OR TS=random* OR TS=placebo* OR
TS=(single blind*) OR TS=(double blind*)
#7 AND #6
#7 TS=(baby or babies or infant* or toddler* or child* or pre-school* or preschool* or boy* or girl*)
#6 #5 AND #4
#5 TS=(autis* or asperger* or ASD or ASDs or Pervasive development* disorder* or PDD or PDDs or Kanner*)
#4 #3 OR #2 OR #1
#3 TS=("applied behav* analy*" or ABA)
#2 TS=(lovaas OR IBI or EIBI)
#1 TS=(intens* NEAR/3 (interven* or therap* or treat* or program*))

ClinicalTrials.gov

EIBI OR IBI OR ABA OR "early behavioural" OR "early behavioral" OR "applied behavioral" OR "applied behavioural" OR "Intensive behavioral" OR "Intensive behavioural" | Autism OR
ASD OR Asperger OR PDD OR " pervasive developmental " | Child

WHO ICTRP (World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform)

42 records for 42 trials found for: autism AND early intensive OR autism AND early intervention OR autism
AND intensive behavioral OR autism AND intense behavioral OR autism AND applied behavioral OR autism
AND EIBI OR autism AND ABA OR autism AND IBI

Processo di selezione degli studi di efficacia e sicurezza

Prisma flow diagram 2020

Update 2023

Previous studies
Identification of new studies via databases and registers
Identification of new studies via other methods
Identification
Screening
Included
Studies included in previous version of review (n= 3 SR + 1RCT)
Records identified from database and registers (n= 615)
Records removed *before screening*:
Duplicate records removed (n= 226)
Records identified from citation seraching (n= 12)
Records screened (n= 389)
Records excluded for title and abstract (n= 377)
Reports assessed for eligibility (n= 12)
Reports excluded with reasons*(n= 12)
Reports assessed for eligibility (n= 12)
Reports excluded with reasons* (n= 11)
*Si veda la Tabella "Referenze escluse nel processo di aggiornamento"
New studies included in review (n= 1)
Total studies included in review (n= 3RS +2 RCT)

Tabella. Referenze escluse nel processo di aggiornamento

	Referenza			Motivo di esclusione
	Titolo	Anno	Autori	
	Beyond intervention into daily life: A systematic review of generalisation following social communication interventions for young children with autism	2020	Carruthers *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Behavioral Intervention for Social Challenges in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis	2021	Darling *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Applied Behavior Analysis in Children and Youth with Autism Spectrum Disorders: A Scoping Review	2022	Gitimoghaddam *et al.*	Valutata come fonte di studi
	A systematic review of applied behavior analytic interventions for children with autism in Mainland China	2020	Liao *et al.*	Valutata come fonte di studi
	RCT of a Comprehensive Outpatient Treatment for Children with Autism Spectrum Disorder	2021	Lopata *et al.*	Wrong interventions
	Intensive behavioural interventions based on applied behaviour analysis for young children with autism: An international collaborative individual participant data meta-analysis	2021	Rodgers *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Project AIM: Autism intervention meta-analysis for studies of young children	2020	Sandbank *et al.*	Già descritta in LG
	A Feasibility Randomized Clinical Trial of a Structured Function-Based Intervention for Elopement in Children with Autism Spectrum Disorder	2021	Scheithauer *et al.*	Wrong interventions
	Cognitive, Language, and Behavioral Outcomes in Children With Autism Spectrum Disorders Exposed to Early Comprehensive Treatment Models: A Meta-Analysis and Meta-Regression	2021	Shi *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Early behavioral interventions for children and adolescents with autism spectrum disorder in routine clinical care: A systematic review and meta-analysis	2022	Wergeland *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Meta-Analysis of Autism Interventions	2022	Westby, Carol	Wrong study design or wrong comparison

	Efficacy of Interventions Based on Applied Behavior Analysis for Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis	2020	Yu *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Tele-assisted behavioral intervention for families with children with autism spectrum disorders	2020	Marino *et al.*	Wrong study design or wrong comparison
	Behavioral Intervention for Social Challenges in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis	2021	Darling *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Helping parents choose treatments for young children with autism: A comparison of applied behavior analysis and eclectic treatments	2020	Stanislaw *et al.*	Wrong study design or wrong comparison
	Sustainability of Early Intensive Behavioral Intervention for Children With Autism Spectrum Disorder in a Community Setting	2020	Chanti *et al.*	Wrong study design or wrong comparison
	Early intervention ABA for toddlers with ASD: Effect of age and amount.	2020	Vietze *et al.*	Wrong study design or wrong comparison
	Comprehensive ABA-based interventions in the treatment of children with autism spectrum disorder - a meta-analysis	2023	Eckes *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Early behavioral interventions for children and adolescents with autism spectrum disorder in routine clinical care: A systematic review and meta-analysis	2022	Wergeland *et al.*	Valutata come possibile fonte di studi.
	Community Implementation of Early Behavioral Intervention: Higher Intensity Gives Better Outcome,	2020	Eldevik *et al.*	Wrong study design or wrong comparison
	Comparing the 1-Year Impact of Preschool Autism Intervention Programs in Two Canadian Provinces	2019	Smith *et al.*	Wrong study design or wrong comparison
	Comparing Imitation Responding and IBT for children with ASD, a preschool intervention	2019	Janson *et al.*	Disegno di studio
	Intensive Behavioral Intervention (EIBI) are Maintained 10 Years Later.	2021	Smith *et al.*	Wrong study design or wrong comparison

Evidence to Decision Framework

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare Interventi comportamentali comprensivi individuali basati sui principi dell'Applied behavior analysis (ABA)?	
POPOLAZIONE:	bambini e adolescenti con ASD
INTERVENTO:	Interventi comportamentali comprensivi individuali basati sui principi dell'Applied behavior analysis (ABA) (ABA comprensivo individuale)
CONFRONTO:	nessun intervento o treatment as usual
ESITI PRINCIPALI:	Sintomi core-Comunicazione/Interazione sociale; Abilità adattive; Abilità di linguaggio; Abilità di linguaggio Espressivo; Abilità di linguaggio Recettivo; Abilità cognitive (intelligenza); Comportamento; Ritenzione in trattamento;
SETTING:	Ambulatoriale e Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Servizio Sanitario Nazionale
BACKGROUND:	Linee Guida ISS sulla diagnosi e trattamento di bambini ed adolescenti con ASD
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Arduino Maurizio, Bellosio Cristina, Biasci Sandra, Buono Serafino, Cappa Corrado, Cordò Concetta, Di Tommaso Emanuela, Duff Clelia Maria, Massagli Angelo, Molteni Massimo, Nardocci Francesco, Reali Laura, Schünemann Holger, Tancredi Raffaella, Valeri Giovanni, Venturini Lorella, Zuddas Alessandro. Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: nessuno. Membri assenti: Felici Claudia. Tutti i membri hanno approvato la formulazione del testo della raccomandazione sottoposta a consultazione pubblica, revisione esterna e la formulazione finale del testo della raccomandazione.

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilme	Si veda **Premessa** e **Interventi comprensivi individuali basati sui principi dell'Applied Behavioral Analysis** della sezione **INTERVENTI TERAPEUTICI RIABILITATIVI/ABILITATIVI** della Linea Guida.	

nte si ● Si ○ Varia ○ Non so		

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ● Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non lo so	Si veda **Appendice A**	I membri del panel, dopo aver riconsiderato gli effetti hanno concordato per il giudizio piccoli; non è stato necessario un voto ufficiale. Gli effetti differiscono tra gli esiti (la maggior parte degli esiti erano nella gamma da piccoli a moderati ed uno era irrilevante). Nel bilancio degli effetti, il Panel ha considerato la qualità molto bassa.

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non lo so	Si veda **Appendice A**	

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	La qualità delle prove è stata abbassata principalmente per imprecisione, dato il basso numero di partecipanti nel trial e gli ampi intervalli di confidenza, per rischi di distorsione rispetto alla cecità dei valutatori (detection bias). Complessivamente la qualità delle prove è molto bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa).	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente importante incertezza o variabilità ● Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità	Dalla ricerca di letteratura sono stati individuati due studi (McConachie *et al.*, 2015; McConachie *et al.*, 2018) che riportano i risultati di un progetto (il progetto MeASURe) che aveva i seguenti obiettivi: a. Identificare ed esaminare gli strumenti utilizzati per la valutazione degli esiti in bambini con ASD b. Identificare quali esiti sono importanti per i genitori di bambini con ASD per il monitoraggio dei progressi nel tempo. Per rispondere a questi due obiettivi il progetto prevedeva: 1) una revisione della letteratura qualitativa, usando le banche dati MEDLINE, CINAHL e PsycINFO (fino a dicembre 2012); 2) una consultazione - tramite gruppi e via e-mail – con le famiglie di bambini ed adolescenti con disturbo dello spettro autistico; 3) un sondaggio attraverso reti di professionisti della salute, dell'istruzione e ricercatori per esplorare quali esiti sono più spesso misurati dai professionisti della prima infanzia nel monitorare i progressi dei bambini. <u>Risultati</u> È stata riscontrata una notevole differenza tra gli esiti valutati importanti dai genitori e gli esiti più frequentemente misurati da clinici ed educatori. L'esperienza dei genitori con i loro figli li portano a enfatizzare risultati come il benessere emotivo dei bambini ed il loro funzionamento all'interno del nucleo famigliare. I clinici e gli educatori hanno riconosciuto di essere portati a misurare, invece, ciò per cui hanno gli strumenti. Inoltre, hanno riconosciuto che la loro pratica è influenzata da un'enfasi sulle caratteristiche dei sintomi core che definiscono lo spettro del disturbo autistico e sui disturbi del comportamento; quindi, sono più portati a pensare come il bambino agisce sull'ambiente piuttosto che vedere come il bambino è influenzato dall' ambiente. In seguito alla consultazione con i genitori, sono stati selezionati e discussi gli esiti legati a difficoltà funzionali, indicatori di livelli di attività, indicatori di relazioni sociali ed esiti legati alla famiglia. Di seguito sono riportati i primi 10 esiti con la seguente gerarchia dal primo all'ultimo in ordine di importanza.	Il Panel ha valutato I precedenti giudizi e dopo la discussione ha concluso per il giudizi : Probabilmente non importante incertezza o variabilità

Esito	Punteggio
Felicità	1
Ansia	2
Disagio se si viene toccati, ipersensibilità a luci o rumori troppo forti	3,5
Auto stima	3,5
Angoscia	5
Comprensione di immagini e risoluzione di problemi utilizzando il ragionamento visivo	7
Relazioni con fratelli e sorelle	7
Stress genitoriale (insonnia, sintomi fisici)	7
Aggressività	10
Insonnia notturna	10
Esclusione sociale	10

Bibliografia

- McConachie H, Parr JR, Glod M, Hanratty J, Livingstone N, Oono IP, Robalino S, Baird G, Beresford B, Charman T, Garland D, Green J, Gringras P, Jones G, Law J, Le Couteur AS, Macdonald G, McColl EM, Morris C, Rodgers J, Simonoff E, Terwee CB, Williams K. Systematic review of tools to measure outcomes for young children with autism spectrum disorder. *Health Technol Assess*. 2015 Jun;19(41):1-506
- McConachie H, Livingstone N, Morris C, Beresford B, Le Couteur A, Gringras P, Garland D, Jones G, Macdonald G, Williams K, Parr JR. Parents Suggest Which Indicators of Progress and Outcomes Should be Measured in Young Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018 Apr;48(4):1041-1051

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so	Per i dettagli sugli effetti si veda il testo della Linea Guida	13 probabilmente in favore dell'intervento 2 né in favore dell'intervento né del confronto 1 astenuto

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
● Costi molto elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non so	Si veda report analisi economica	

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Si veda report analisi economica	

Costo efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento	Si veda report analisi economica	

○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso		

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non lo so	La valutazione effettuata con l'aggiornamento del marzo 2023 non ha identificato ulteriori informazioni rispetto a quanto già reperito dalla ricerca sistematica della letteratura condotta su OVID/Medline, Embase, PsycINFO, aggiornata al 23 marzo 2020 senza limitazioni di anno o di disegno di studio e da una ricerca manuale. Erano state intercettate 712 citazioni. Delle 536 citazioni rimaste dopo l'eliminazione dei duplicati, 45 studi sono stati valutati in full-text per cercare informazioni sull'equità di Interventi comprensivi individuali basati sui principi dell'Applied behavior analysis (ABA). Infine, sono stati inclusi 3 studi (Lindgren *et al.*, 2016; Rivard *et al.*, 2014; Yingling & Bell, 2019). L'implementazione degli interventi ABA comporta una spesa sanitaria notevole in termini di costi diretti ed indiretti. Posto il peso notevole sui genitori, l'intervento risulterebbe equo solo se il servizio pubblico se ne facesse carico (Yingling & Bell, 2019). In caso di difficoltà a reperire risorse necessarie interventi di intensità minore (16-20 ore settimanali in luogo di 25-40 settimanali) (Rivard *et al.*, 2014), come anche altri tipi di fruizione della terapia quali terapia a domicilio, teleassistenza clinica e teleassistenza domiciliare (Lindgren *et al.*, 2016) potrebbero aumentare l'equità: Lo studio di Rivard e collaboratori (Rivard *et al.*, 2014), valutava l'efficacia di un programma pubblico EIBI di 1 anno offerto a tutti i bambini con diagnosi di ASD all'interno di un centro del Quebec massimizzando l'accessibilità e il rapporto costo-efficacia, tenendo conto anche delle raccomandazioni relative alle condizioni ottimali di trattamento, offrendo un programma con un'intensità media di 16-20 ore settimanali in luogo di quella dell'EIBI consigliata di 25-40 ore alla settimana. Lo studio, sebbene non comparativo ma con disegno pre-post, arruolava 93 partecipanti con ASD e mostrava che il trattamento era fattibile e quindi maggiormente equo e sostenibile perché anche riducendo l'intensità (numero ore) riportava risultati significativi negli esiti considerati post-trattamento rispetto al baseline: competenze sociali, problemi internalizzanti ed esternalizzanti, adattamento generale. Inoltre, lo studio di Lindgren e collaboratori (Lindgren *et al.*, 2016), confrontava i dati sui risultati e i costi per l'implementazione di procedure ABA basate sull'evidenza per migliorare i disturbi del comportamento utilizzando 3 modelli di erogazione del servizio: terapia a domicilio, teleassistenza clinica e teleassistenza domiciliare. I costi totali per l'implementazione del trattamento sono stati i più bassi per la teleassistenza domiciliare, ma entrambi i modelli di teleassistenza sono stati significativamente meno costosi della terapia domiciliare. Lo studio non	

	riportava differenze tra i 3 gruppi, pertanto, la teleassistenza ABA può ottenere risultati simili a costi inferiori rispetto alla terapia a domicilio, tramite l'utilizzo della teleassistenza le barriere geografiche per l'accesso all'ABA per il trattamento di comportamenti problematici possono essere ridotte al minimo. Infine, lo studio di Yingling & Bell (Yingling & Bell, 2019), condotto su un campione di 108 bambini con ASD che beneficiano di una assicurazione pubblica USA (Medicaid) di EIBI della durata di 3 anni mostrava che l'utilizzo non differisce in base all'etnia razziale o al quartiere di provenienza durante il primo anno di intervento. **Bibliografia** • Rivard M, Terroux A, Mercier C. Effectiveness of early behavioral intervention in public and mainstream settings: The case of preschool-age children with autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord*. 2014;8(9):1031-45 • Lindgren S, Wacker D, Suess A, Schieltz K, Pelzel K, Kopelman T, Lee J, Romani P, Waldron D. Telehealth and Autism: Treating Challenging Behavior at Lower Cost. *Pediatrics*. 2016 Feb;137 Suppl 2(Suppl 2):S167-75 • Yingling ME, Bell BA. Underutilization of Early Intensive Behavioral Intervention Among 3-Year-Old Children with Autism Spectrum Disorder. J Autism Dev Disord. 2019 Jul;49(7):2956-2964	

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non lo so	La valutazione effettuata con l'aggiornamento del marzo 2023 non ha identificato ulteriori informazioni rispetto a quanto già reperito dalla ricerca sistematica della letteratura condotta su OVID/Medline, Embase, PsycINFO, aggiornata al 23 marzo 2020 e senza limitazioni di anno o di disegno di studio e da una ricerca manuale. Erano state intercettate 712 citazioni. Delle 536 citazioni rimaste dopo l'eliminazione dei duplicati, 45 studi sono stati valutati in full-text per cercare informazioni sull'accettabilita' di Interventi comprensivi individuali basati sui principi dell'Applied behavior analysis (ABA). Sono stati inclusi 4 studi (Bagaiolo *et al.*, 2017; Boyd & Corley, 2001; McPhilemy *et al.*, 2013; Moore & Simons, 2011). Inoltre, anche lo studio RCT incluso nella revisione di efficacia (Smith *et al.*, 2000) riportava dati relativi all'accettabilità. **ACCETTABILITÀ DELLE FAMIGLIE** Bagagliolo e collaboratori (Bagaiolo *et al.*, 2017) proponevano dei video per insegnare ai genitori le tecniche ABA da applicare con i loro bambini. L'adesione dei genitori al programma era stata buona nel 70,6%, non buona nel 29,4%. Boyd & Corley (Boyd & Corley, 2001) proponevano una survey relativa agli effetti dell'EIBI a 22 famiglie con bambini di circa 4 anni. Il 50% dei bambini seguiva il trattamento per i 2 anni previsti. Il 44% indicava di essere "molto	

	soddisfatto", il 25% era "soddisfatto", i rimanenti erano "un po' soddisfatti". Per quanto attiene alla soddisfazione per gli esiti relativi al bambino, il 25% era "molto soddisfatto" e il 44% era "soddisfatto". Dieci rispondenti sostenevano che il programma soddisfaceva le necessità dei loro figli, 3 indicavano di "no", 2 rispondevano "sì/no" e 1 "non sapeva". McPhilamy e collaboratori (McPhilemy *et al.*, 2013) esploravano la validità sociale degli interventi basati sull'ABA in 15 famiglie europee (12 dall'Irlanda del Nord e 3 dall'Italia) con esperienze di programmi ABA a domicilio. In generale lo studio mostrava un alto livello di soddisfazione dei genitori nell'utilizzo di interventi basati sull'ABA. Tutti i genitori dichiaravano che gli interventi avevano un "impatto positivo sui nostri figli", con particolare attenzione a tre diverse categorie: comunicazione, comportamento, indipendenza. I livelli di stress dei genitori erano bassi. La maggior parte dei genitori sottolineava che la scelta di interventi basati sull'ABA "ha richiesto molto tempo e impegno", per esempio, "partecipare a workshop, conferenze e cercare di fare rete con altri genitori di bambini con ASD che utilizzano l'ABA". Moore & Simons (Moore & Simons, 2011) hanno effettuato una survey sull'aderenza alle istruzioni delle competenze ABA per i genitori. L'aderenza al trattamento era stata valutata tra il 50% ed il 99%. il 29% dei genitori riferiva "poco" o "no" sostegno percepito da familiari e amici, il 52% riferiva un sostegno "moderato" e il 19% riferiva un "grande" sostegno. Il 48% riferiva di percepirsi come agenti di cambiamento del comportamento "molto efficaci", il 43% di efficacia "moderata" e il 9% di efficacia "lieve". l'86% dei genitori riferiva un "grande" livello di fiducia nelle strategie che gli erano state proposte. Il 43% dei genitori dichiarava che il figlio era "molto ben accettato" nel contesto sociale, il 38% dichiarava un livello "moderato" di accettazione e il 19% dichiarava una bassa accettazione. L' 86% dei genitori dichiaravano una difficoltà da "lieve" (43%) a "moderata" nel gestire il comportamento del bambino. Nello studio Smith e collaboratori (Smith *et al.*, 2000) alle famiglie veniva somministrato un questionario di soddisfazione di 20 item, i risultati mostravano che i genitori in entrambi i gruppi tendevano a riferire un certo miglioramento dei bambini. Le valutazioni dei genitori erano generalmente coerenti con le misure oggettive dei progressi dei bambini, ma si riferivano al miglioramento complessivo dei bambini piuttosto che al miglioramento relativo ad una particolare area. Infine, i genitori di entrambi i gruppi tendevano a dare valutazioni molto favorevoli per quanto riguardava la qualità del trattamento. **Accettabilità dei bambini** Abbiamo poi valutato l'accettabilità da parte dei bambini con ASD attraverso la stima della ritenzione in trattamento dei partecipanti, calcolata con i dati estratti dallo studio di Smith e collaboratori (Smith *et al.*, 2000). La stima ottenuta (RR 1,00, IC 95% da 0,87 a 1,14]) evidenzia che l'intervento EIBI (ABA comprensivo) potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul numero di partecipanti che completano lo studio, ma le prove sono molto incerte. **Bibliografia** • Bagaiolo LF, Mari JJ, Bordini D, Ribeiro TC, Martone MCC, Caetano SC, Brunoni D, Brentani H, Paula CS. Procedures and compliance of a video	

	modeling applied behavior analysis intervention for Brazilian parents of children with autism spectrum disorders. *Autism*. 2017 Jul;21(5):603-610 • Boyd RD & Corley MJ. Outcome survey of early intensive behavioral intervention for young children with autism in a community setting. Autism. 2001 Dec;5(4):430-41 • McPhilemy C, Dillenburger K. Parents' experiences of applied behaviour analysis (ABA)-based interventions for children diagnosed with autistic spectrum disorder. *BJSE*. 2013;40(4): 154-161 • Moore TR, Symons FJ. Adherence to treatment in a behavioral intervention curriculum for parents of children with autism spectrum disorder. *Behav Modif*. 2011 Nov;35(6):570-94 • Smith T, Groen AD, Wynn JW. Randomized trial of intensive early intervention for children with pervasive developmental disorder. Am *J Ment Retard*. 2000 Jul;105(4):269-85	

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non lo so	La valutazione effettuata con l'aggiornamento del marzo 2023 non ha identificato ulteriori informazioni rispetto a quanto già reperito dalla ricerca sistematica della letteratura condotta su OVID/Medline, Embase, PsycINFO, aggiornata al 23 marzo 2020 e senza limitazioni di anno o di disegno di studio e da una ricerca manuale. Erano state intercettate 712 citazioni. Delle 536 citazioni rimaste dopo l'eliminazione dei duplicati, 45 studi sono stati valutati in full-text per cercare informazioni sula fattibilità di Interventi comprensivi individuali basati sui principi dell'Applied behavior analysis (ABA). Sono stati inclusi 2 studi (Mathews *et al.*, 2018; Yingling & Bell 2019). Mathews e collaboratori (Mathews *et al.*, 2018) descriveva alcune barriere all'accesso ai servizi di EIBI per i bambini con ASD quali: costo della terapia specialmente in famiglie senza assicurazione sanitaria, luogo di somministrazione della terapia (es. centri urbani vs zone rurali), generalizzabilità della terapia alle stesse condizioni. Lo studio proponeva di superare queste barriere tramite lo sviluppo di un programma di intervento precoce che utilizzi i principi ABA non solo in centri specializzati ma anche sul territorio. Il programma poneva obbiettivi a breve, a medio e lungo termine per le famiglie, per chi veniva formato all'attuazione del programma e per l'erogazione dei servizi. I principali risultati mostravano che il programma sosteneva la crescita, migliorava gli esiti dello sviluppo dei bambini, era un terreno di formazione per i fornitori di EI, e produceva un elevato grado di soddisfazione dei genitori. Yingling & Bell (Yingling & Bell, 2019) hanno effettuato uno studio su un campione di 108 bambini con ASD che beneficiavano dell'assicurazione pubblica in USA (Medicaid). L'intervento era un EIBI della durata di 3 anni e mostrava che l'utilizzo medio dei bambini variava tra il 24 e il 48% delle 30 ore settimanali messe a disposizione da Medicaid. **Bibliografia**	Il Panel ha ampiamente discusso il tema della fattibilità dell'intervento nell'ambito del SSN. Al termine della discussione il panel ha concluso per il giudizio Probabilmente si e ha considerato che l'intervento ABA comprensivo è fattibile a condizione che: -si adatti, riducendolo, il monte ore indicato nello studio randomizzato considerato, -che il Sistema Sanitario nazionale disponga di personale

	• Mathews TL, Lugo AM, King ML, Needelman LL, McArdle PE, Romer N, Terry M, Menousek K, Evans JH, Higgins WJ. Expanding Access to Clinical Services for Toddlers with Autism Spectrum Disorders. J Pediatr Health Care. 2018 Mar-Apr;32(2):173-183. • Yingling ME, Bell BA. Underutilization of Early Intensive Behavioral Intervention Among 3-Year-Old Children with Autism Spectrum Disorder. J Autism Dev Disord. 2019 Jul;49(7):2956-2964.	formato e di risorse sufficienti -che la scuola venga considerata come un ambito in cui possano essere utilizzate le metodologie ABA considerate

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	**Piccoli**	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	**Irrilevanti**		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	**Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità**	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	**Costi elevati**	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	**Nessuno studio incluso**
EQUITÀ	**Riduce l'equità**	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto	**Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento**	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

APPENDICE A

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	Rischio con ABA comprensivo individuale			
Sintomi core-Comunicazione/Interazione sociale valutato con: Vineland - Communication da genitori ed insegnanti; Gilliam Autism rating Scale, GARS	La media sintomi core-Comunicazione/Interazione sociale era **0**	SMD **1,23 inferiore** (0,75 inferiore a 3,22 maggiore)	-	48 (2 RCT)[1,2]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b,c]
Abilità adattive valutato con: Vineland Composite (ABC) da genitori ed insegnanti	La media abilità adattive era **0**	SMD **0,11 maggiore** (0,64 inferiore a 0,85 maggiore)	-	28 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b]
Abilità di linguaggio valutato con: scala Reynell total dal clinico	La media abilità di linguaggio era **0**	SMD **0,63 maggiore** (0,13 inferiore a 1.39 maggiore)	-	28 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b]
Abilità di linguaggio Espressivo valutato con: scala Reynell expressive dal clinico	La media abilità di linguaggio Espressivo era **0**	SMD **0,36 maggiore** (0,39 inferiore a 1.11 maggiore)	-	28 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b]
Abilità di linguaggio Recettivo valutato con: scala Reynell Comprehension dal clinico	La media abilità di linguaggio Recettivo era **0**	SMD **0,48 maggiore** (0,28 inferiore a 1.23 maggiore)	-	28 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b]
Abilità cognitive (intelligenza) valutato con: Quoziente Intelletivo: scale Bayley e Standford Binet dal clinico	La media abilità cognitive (intelligenza) era **0**	SMD **0,74 maggiore** (0,03 inferiore a	-	28 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b]

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	Rischio con ABA comprensivo individuale			
		1.51 maggiore)			
Comportamento valutato con: Child Behavior Checklist dal clinico; Gilliam Autism rating Scale, GARS	La media comportamento era **0**	SMD **1.33 inferiore** (3.61 inferiore a 0,94 maggiore)	-	48 (2 RCT)[1,2]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b,d]

* **Il rischio nel gruppo di intervento** (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e **sull'effetto relativo** dell'intervento (e il suo IC al 95 %).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE Working Group
Qualità Alta: Siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato
Qualità Moderata: Siamo moderatamente fiduciosi nella stima effetto: l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso
Qualità Bassa: la nostra fiducia nella stima effetto è limitata: l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato
Qualità Molto Bassa : Abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto: l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei valutatori (detection bias) e non chiaro rrispetto alla cecità sia dei partecipanti che dei ricercatori/clinici (performance bias). Generazione della sequenza di randomizzazione e allocation concealment non chiaro in uno dei due studi.
b. Abbassato di un livello per eterogeneità della stima (I^2=92%).
c. Abbassato di due livelli per numerosità del campione bassa e ampio intervallo di confidenza che include sia benefici che danni apprezzabili
d. Abbassato di un livello per eterogeneità della stima (I^2=90%).

Bibliografia

1. Smith T, Groen AD, Wynn JW. Randomized trial of intensive early intervention for children with pervasive developmental disorder. *Am J Ment Retard*. 2000 Jul;105(4):269-85

2. Faroghizadeh K, Ziaian T. Effectiveness of applied behavioral analysis method on autism symptoms. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2021 Mar;13(1):5710-5716

APPENDICE B

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	**Rischio con ABA comprensivo individuale**			
Ritenzione in trattamento valutato con: numero di partecipanti che completano lo studio	Popolazione in studio		**RR 1.00** (0,87 a 1.14)	28 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b]
	1.000 per 1.000	**1000 per 1.000** (870 a 1.000)			

* **Il rischio nel gruppo di intervento** (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e **sull'effetto relativo** dell'intervento (e il suo IC al 95 %).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE Working Group
Qualità Alta: Siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato
Qualità Moderata: Siamo moderatamente fiduciosi nella stima effetto: l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso
Qualità Bassa: la nostra fiducia nella stima effetto è limitata: l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato
Qualità Molto Bassa : Abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto: l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei valutatori (detection bias) e non chiaro rrispetto alla cecità sia dei partecipanti che dei ricercatori/clinici (performance bias
b. Abbassato di due livelli per numerosità del campione bassa e ampio intervallo di confidenza che include sia benefici che danni apprezzabili

Bibliografia

1. Smith T, Groen AD, Wynn JW. Randomized trial of intensive early intervention for children with pervasive developmental disorder. Am J Ment Retard. 2000 Jul;105(4):269-85.

Tabella GRADE delle evidenze

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ABA comprensivo individuale	nessun intervento o treatment as usual	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Sintomi core-Comunicazione/Interazione sociale (valutato con: Vineland - Communication da genitori ed insegnanti; Gilliam Autism rating Scale, GARS)												
2 [1,2]	studi randomizzati	serio [a]	serio [b]	non importante	molto serio [c]	nessuno	25	23	-	SMD **1,23 inferiore** (0,75 inferiore a 3,22 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Abilità adattive (valutato con: Vineland Composite (ABC) da genitori ed insegnanti)												
1 [1]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	molto serio [b]	nessuno	15	13	-	SMD **0,11 maggiore** (0,64 inferiore a 0,85 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Abilità di linguaggio (valutato con: scala Reynell total dal clinico)												
1 [1]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	molto serio [b]	nessuno	15	13	-	SMD **0,63 maggiore** (0,13 inferiore a 1.39 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Abilità di linguaggio Espressivo (valutato con: scala Reynell expressive dal clinico)												
1 [1]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	molto serio [b]	nessuno	15	13	-	SMD **0,36 maggiore** (0,39 inferiore a 1.11 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Abilità di linguaggio Recettivo (valutato con: scala Reynell Comprehension dal clinico)												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ABA comprensivo individuale	nessun intervento o treatment as usual	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 [1]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	molto serio [b]	nessuno	15	13	-	SMD **0,48 maggiore** (0,28 inferiore a 1.23 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Abilità cognitive (intelligenza) (valutato con: Quoziente Intelletivo: scale Bayley e Standford Binet dal clinico)												
1 [1]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	molto serio [b]	nessuno	15	13	-	SMD **0,74 maggiore** (0,03 inferiore a 1.51 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Comportamento (valutato con: Child Behavior Checklist dal clinico; Gilliam Autism rating Scale, GARS)												
2 [1,2]	studi randomizzati	serio [a]	serio [b]	non importante	molto serio [d]	nessuno	25	23	-	SMD **1.33 inferiore** (3.61 inferiore a 0,94 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Ritenzione in trattamento (valutato con: numero di partecipanti che completano lo studio)												
1 [1]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	molto serio [b]	nessuno	15/15 (100,0%)	13/13 (100,0 %)	**RR 1.00** (0.87 a 1.14)	**0 meno per 1.000** (da 130 meno a 140 più)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei valutatori (detection bias) e non chiaro rrispetto alla cecità sia dei partecipanti che dei ricercatori/clinici (performance bias). Generazione della sequenza di randomizzazione e allocation concealment non chiaro in uno dei due studi.

b. Abbassato di un livello per eterogeneità della stima (I^2=92%).
c. Abbassato di due livelli per numerosità del campione bassa e ampio intervallo di confidenza che include sia benefici che danni apprezzabili
d. Abbassato di un livello per eterogeneità della stima (I^2=90%).

Bibliografia

1. Smith T, Groen AD, Wynn JW. Randomized trial of intensive early intervention for children with pervasive developmental disorder. *Am J Ment Retard*. 2000 Jul;105(4):269-85
2. Faroghizadeh K, Ziaian T. Effectiveness of applied behavioral analysis method on autism symptoms. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2021 Mar;13(1):5710-5716

FOREST PLOT

SINTOMI CORE-COMUNICAZIONE/INTERAZIONE SOCIALE (VALUTATO CON: VINELAND – COMUNICATION DALL'INSEGNATE O GENITORE; Gilliam Autism rating Scale, GARS)

Study or Subgroup	EIBI Mean	EIBI SD	EIBI Total	TAU Mean	TAU SD	TAU Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Faroghizadeh 2021	-24.8	4.11	10	-32.9	2.415	10	47.3%	2.30 [1.12, 3.49]
Smith 2000	67.87	30.08	15	60.77	17.26	13	52.7%	0.28 [-0.47, 1.02]
Total (95% CI)			**25**			**23**	**100.0%**	**1.23 [-0.75, 3.22]**

Heterogeneity: Tau² = 1.80; Chi² = 8.04, df = 1 (P = 0.005); I² = 88%
Test for overall effect: Z = 1.22 (P = 0.22)

ABILITÀ ADATTIVE (VALUTATO CON: VINELAND COMPOSITE (ABC) DALL'INSEGNATE O GENITORE)

Study or Subgroup	EIBI Mean	EIBI SD	EIBI Total	TAU Mean	TAU SD	TAU Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Smith 2000	61.2	29.72	15	58.5	16.58	13		0.11 [-0.64, 0.85]

ABILITÀ DI LINGUAGGIO (VALUTATO CON: SCALA REYNELL TOTAL DAL CLINICO)

Study or Subgroup	EIBI Mean	EIBI SD	EIBI Total	TAU Mean	TAU SD	TAU Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Smith 2000	87.4	46.21	15	61.33	31.88	13		0.63 [-0.13, 1.39]

ABILITÀ DI LINGUAGGIO ESPRESSIVO (VALUTATO CON: SCALA REYNELL EXPRESSIVE DAL CLINICO)

Study or Subgroup	EIBI Mean	EIBI SD	EIBI Total	TAU Mean	TAU SD	TAU Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Smith 2000	44.53	23.48	15	36.23	21.19	13		0.36 [-0.39, 1.11]

ABILITÀ DI LINGUAGGIO RECETTIVO (VALUTATO CON: SCALA REYNELL COMPREHENSION DAL CLINICO)

Study or Subgroup	EIBI Mean	EIBI SD	EIBI Total	TAU Mean	TAU SD	TAU Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Smith 2000	42.87	22.29	15	33	16.86	13		0.48 [-0.28, 1.23]

ABILITÀ COGNITIVE (INTELLIGENZA) (VALUTATO CON: QUOZIENTE INTELLETTIVO: SCALE BAYLEY E STANDFORD BINET DAL CLINICO)

	EIBI			TAU				Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI
Smith 2000	66.5	24.08	15	49.67	19.75	13		0.74 [-0.03, 1.51]

COMPORTAMENTO (VALUTATO CON: CHILD BEHAVIOR CHECKLIST DAL CLINICO; Gilliam Autism rating Scale, GARS)

	EIBI			TAU				Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI
Faroghizadeh 2021	20.4	3.77	10	29.5	3.02	10	47.6%	-2.55 [-3.80, -1.31]
Smith 2000	59.2	9.6	15	61.4	9.1	13	52.4%	-0.23 [-0.97, 0.52]
Total (95% CI)			**25**			**23**	**100.0%**	**-1.33 [-3.61, 0.94]**

Heterogeneity: Tau² = 2.43; Chi² = 9.86, df = 1 (P = 0.002); I² = 90%
Test for overall effect: Z = 1.15 (P = 0.25)

RITENZIONE IN TRATTAMENTO (VALUTATO CON: NUMERO DI PARTECIPANTI CHE COMPLETANO LO STUDIO)

	EIBI		TAU			Risk Ratio
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI
Smith 2000	15	15	13	13		1.00 [0.87, 1.14]

Report analisi economica

1. METODI

1.1 Literature Review

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura al fine di individuare gli studi che avessero ad oggetto analisi economiche relative al consumo di risorse in termini di tipologia di professionisti che erogano le terapie psicosociali, durata media delle sessioni, perdita di produttività da parte del paziente/caregiver per la gestione dei sintomi propri dello spettro autistico (ASD), nonché studi riguardanti analisi di costo-efficacia sulla medesima categoria di trattamenti psicosociali.

1.2 Activity Based Costing Analysis

L'analisi economica è stata condotta secondo le metodiche dell'Activity Based Costing (ABC). Tale strumento per la determinazione dell'assorbimento delle risorse e la successiva valutazione del costo pieno dell'intervento oggetto dell'analisi si compone di tre fasi:

4. *Identificazione delle risorse*, in cui sono identificate le risorse necessarie all'erogazione delle terapie in esame, distinguendo ruoli e tempistiche in ciascuna fase nonché i segmenti in cui è scomponibile il processo, permettendo di associare il costo relativo a ciascuna operazione effettuata, o unità di materiale utilizzata, e consentendo di calcolare il costo pieno di tali sub-attività;
5. *Misurazione dei costi*, in cui, identificate le risorse necessarie all'erogazione dei trattamenti considerati, ne è effettuata la misurazione in termini di costo facendo riferimento a fonti quali: Tariffario DRG, Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali, letteratura scientifica.
6. *Valorizzazione dei risultati*: i valori monetari sono attribuiti ai rispettivi driver di costo, permettendo di determinare il valore pieno di ciascuna azione realizzata e del processo di erogazione nel suo complesso [1][2].

L'analisi economica considera tre macrocategorie di assorbimento risorse legate all'erogazione delle terapie oggetto di analisi:

- costi diretti relativi al training per la formazione dei professionisti (Tabella 1);
- costi diretti relativi all'erogazione della terapia da parte dei professionisti o caregiver precedentemente formati (Tabella 2a e 2b):
    - include anche le sessioni erogate dal clinico/operatore presso il domicilio del paziente;
    - si assume un'ora aggiuntiva di impegno per il clinico/operatore per ogni sessione erogata presso il domicilio del paziente
    - si assume che solo il 50% delle ore relative alle sessioni svolte a casa dai genitori con e senza la presenza del clinico/operatore siano valorizzate;
- costi indiretti relativi alle perdite di produttività del caregiver per il tempo

destinato all'erogazione della terapia (Tabella 3).

I risultati sono, dunque espressi in termini di costo pieno mensile degli interventi psicosociali oggetto di analisi. Nel presente studio è stata altresì condotta un'analisi univariata al fine di determinare i parametri la cui variazione determina lo scostamento maggiore rispetto ai risultati inizialmente ottenuti.

2. RISULTATI

2.1 Literature Review

La strategia di ricerca è stata basata sull'individuazione di due stringhe, l'una finalizzata alla ricerca dei RCT riguardanti i trattamenti oggetto di analisi, l'altra focalizzata sull'individuazione degli studi economici inerenti le alternative terapeutiche considerate. Dalla ricerca sistematica della letteratura condotta sulle banche dati MEDLINE, Embase e PsychINFO, CINAHL, Web of Science e NHS Economic Evaluation Database sono stati individuate 1.497 citazioni. Di tali studi, 1.451 sono stati esclusi da titolo ed abstract di questi 46 articoli sono stati valutati in full text e dopo l'esclusione di 20 studi i rimanenti 26 sono stati inclusi per l'implementazione dell'analisi economica degli interventi in oggetto. [4-28].

2.2 Analisi economica

2.2.1 Training professionale

Per la determinazione dei costi diretti relativi al training dei professionisti atti all'erogazione degli interventi qui considerati si è fatto ricorso al report annuale dell'*Agenzia per la Rappresentanza Negoziale nelle Pubbliche Amministrazioni* (ARAN) relativo alle retribuzioni medie pro-capite nella pubblica amministrazione e nel settore privato [3] da cui si è reperito il costo unitario orario per professionista sanitario che interviene nella formazione delle figure direttamente coinvolte nell'erogazione. In particolare, dal momento che si è evidenziata una significativa eterogeneità delle figure coinvolte nella formazione, è stato associato un costo medio orario alle figure degli psicoterapeuti, pedagoghi (al netto di specifici riferimenti a figure cliniche), psicologi ed infermieri basando tale assunzione sul costo orario da rapporto ARAN pressoché sovrapponibile per tali figure e pari in media a €14,30. Il costo medio orario delle figure mediche, non coinvolte nella fase di training ma nelle fasi successive di erogazione degli interventi considerati nella presente valutazione economica è invece pari a €44,90. Tale costo così determinato è stato pesato per il tempo destinato da ciascuna figura alle sessioni di training (Tabella 1).

Tabella 1 – *Costo/minuto staff, n° sessioni, minuti/sessione di training per terapia*

	EIBI	Lovaas Model
Costo orario staff	€ 0,24	€ 0,24
N° Sessioni	12,00	0,00
N° persone in staff	1	0
Minuti/sessione	47,50	0,00
Costo Totale training	**€ 135,84**	**€ -**

Le tempistiche del training, in termini di sessioni, numero e tipologia delle figure professionali coinvolte, nonché della durata media di ciascuna sessione, sono stati determinati, così come per la fase di erogazione della terapia (Paragrafo 2.2.2) mediante individuazione di studi reperiti dalla letteratura scientifica. Da tali studi è stato tratto il profilo medio di erogazione (Allegato 1) a cui si è fatto riferimento per la stima dei costi. Per la fase del training, il *Early Intensive Behavioral Intervention* (EIBI) comporta una sessione da 360 minuti in cui interviene un operatore per ciascuna sessione, per un costo totale stimato pari a €135,84.

2.2.2 Erogazione delle terapie

Al fine di valorizzare l'assorbimento di risorse associato all'erogazione delle terapie oggetto di analisi da parte dei professionisti formati nella fase del training, è stato fatto riferimento al profilo medio di somministrazione ottenuto per ciascuna alternativa terapeutica facendo ricorso alle evidenze reperite nella letteratura scientifica (Allegato 1).
Come è possibile evincere dalla Tabella 2a, i trattamenti associati al costo di erogazione maggiore risultano essere quelli relativi all'*Early Intensive Behavioral Intervention* (EIBI) con un costo per sessione pari a €616,60, mentre il gruppo di trattamenti più modesto in termini di impatto sulle risorse è quello relativo ai *Lovaas Model of Applied Behavior Analysis*, con un costo per sessione pari a €565,07 (Tabella 2).

Tabella 2 – *Costo orario professionisti, n° sessioni/settimana, n° ore/settimana, costo totale/settimana, costo/sessione dei trattamenti oggetto di analisi (EIBI e Lovaas Model*

		EIBI		Lovaas Model	
	Costo/ora	**N° ope.**	**Ore/sett.**	**N° ope.**	**Ore/sett.**
Medico	€ 44,90	1,3	25,3	1,7	33,7
Staff	€ 14,30	4,3	25,3	2,8	33,7
COSTO TOTALE (settimana)			**€ 3.070,13**		**€ 3.842,47**
N° sessioni (settimana)			4,98		6,80
COSTO TOTALE (per sessione)			**€ 616,60**		**€ 565,07**

2.2.3 Costi indiretti

L'analisi ha inoltre preso in considerazione la perdita di produttività in cui incorrono i caregiver dei pazienti per rendere possibile l'erogazione della terapia. Per la realizzazione di tale analisi si è assunto che i caregiver dei pazienti avessero un tasso di occupazione pari al 100%.

Tabella 3 – *Guadagno orario per classe lavorativa e distribuzione caregiver tra le classi lavorative*

CLASSE LAVORATIVA	GUADAGNO ANNUALE [30]	GUADAGNO ORARIO*	% di caregiver di ciascuna classe lavorativa [30]
Dirigenti	€ 101.096,00	**€ 48,60**	1,30%
Manager (livello intermedio)	€ 54.136,00	**€ 26,03**	4,40%
Impiegato	€ 30.770,00	**€ 14,79**	36,00%
Lavoratore/Apprendista	€ 24.780,00	**€ 11,91**	58,30%

(*) È stata considerata una media di 40 ore lavorative settimanali

Si è altresì assunto che il gruppo di caregiver fosse distribuito, in termini di tipologia di impiego, sulla base dei dati reperiti nel report *Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019* [29] in cui è indicata la percentuale di lavoratori afferenti a quattro macroclassi di impiego, a cui corrispondono altrettante macroclassi remunerative (Tabella 3):

- dirigenti;
- manager di livello intermedio;
- impiegati;
- lavoratori/apprendisti.

Tale distribuzione è stata utilizzata per pesare la perdita di produttività oraria media dei caregiver considerando le macroclassi retributive riportate in Tabella 3.

Per la determinazione dei costi indiretti determinati dalla perdita di produttività dei caregiver, è stato necessario realizzare le seguenti assunzioni:

- indipendentemente dalla categoria di impiego, il numero di ore settimanali lavorative considerato è pari a 40;
- a seconda del trattamento diagnostico considerato, il numero di ore lavorative perse da parte del caregiver è basato sul numero di ore totale di erogazione della terapia pesato per la percentuale di trial in cui era prevista la presenza del caregiver durante le sessioni di terapia per ciascun trattamento considerato;
- tenendo conto che, per ciascuna strategia in cui il setting di erogazione è diverso dal domicilio, è necessario che il caregiver si rechi presso la struttura sanitaria: per tale ragione è stata assunta una perdita di produttività ulteriore pari ad un'ora per ogni sessione di terapia;

- si è assunto per la determinazione dei risultati del base-case che la totalità dei caregiver non sia beneficiario di Legge 104/1992.

Tabella 4 – *Perdita di produttività totale in termini di ore e di assorbimento di risorse mensile per tipologia di trattamento*

Trattamento	Perdita di produttività (ore/mese)	Perdita di produttività (costo/mese)
EIBI	56,92	€ 799,67
Lovaas Model	96,68	€ 1.358,22
Media	**76,8**	**€ 1.078,95**

Sulla base delle assunzioni sopraelencate e le ore mensili di produttività perse riportate in Tabella 4, è stata determinata una perdita di produttività media associata all'erogazione di ciascuno dei trattamenti psicosociali considerati. Come è possibile constatare dai dati ottenuti, il gruppo dei trattamenti basati sull'approccio del *Lovaas Model of Applied Behavior Analysis* risulta essere il trattamento associato al più alto impatto sui costi indiretti con una perdita di produttività mensile stimata pari a €1.358,22 mentre il gruppo degli *Early Intensive Behavioral Intervention* (EIBI) è quello che comporta la perdita di produttività più modesta e pari a €799,67.

2.2.4 Assorbimento di risorse mensile

Dall'analisi di tutti i parametri considerati nello studio, nonché del costo unitario di ciascuno di essi, è stato possibile determinare il costo pieno di gestione mediante gli interventi psicosociali considerati nella presente analisi per la gestione di un bambino/adolescente con ASD. Il gruppo di trattamenti associato al più alto assorbimento di risorse è quello degli Lovaas Model, con un costo mensile di €16.728,09, mentre il gruppo di terapie associate al consumo di risorse minore è quello basato sugli EIBI, con un costo mensile pari a €13.216,04 (Tabella 5). Il costo medio di gestione mensile, considerando un equo tasso di ricorso a ciascuna strategia di trattamento, è pari a €14.972,07.

Tabella 5 – *Costo totale mensile per trattamento*

Trattamento	Costo di Training	Costo professionisti sanitari	Perdita di produttività caregiver	COSTI TOTALI
EIBI	€ 135,84	€ 12.280,54	€ 799,67	**€ 13.216,04**
Lovaas Model	€ -	€ 15.369,87	€ 1.358,22	**€ 16.728,09**
Media	**€ 135,84**	**€ 13.825,21**	**€ 1.078,95**	**€ 14.972,07**

2.2.5 Analisi di sensitività univariata

Al fine di ridurre l'incertezza che caratterizza i parametri considerati nell'analisi e dunque i risultati ottenuti in termini di costo medio di erogazione delle alternative psicosociali investigate, è stata condotta un'analisi di sensitività deterministica ad un via che tiene conto dei range di scostamento dei parametri analizzati. Dal momento che non si conosce il reale ricorso alle declinazioni dell'intervento evolutivo comprensivo individuale nel contesto assistenziale italiano e nell'impossibilità di dare un peso specifico alle risorse assorbite dalle stesse, si è proceduto a realizzare un'analisi univariata specifica per ciascuna declinazione dell'intervento che informasse sui parametri più sensibili alle variazioni in termini di risorse assorbite.

2.2.5.1 Early Intensive Behavioral Intervention

Come è possibile osservare in Figura 1, il parametro la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di operatori che interviene durante ciascuna sessione: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €14.769,01; al contrario, una riduzione nel numero di medici durante le sessioni comporta una riduzione del costo medio di erogazione della terapia fino a €11.663,08.

Figura 1 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – EIBI*

Il numero di ore dedicate da parte del genitore alla terapia rientra anch'esso tra i parametri la cui variazione impatta sui risultati ottenuti nello scenario base: un aumento di tale parametro determina un aumento del costo a €13.415,96, mentre una riduzione nel numero di tali ore destinate dal caregiver implica una più modesta contrazione di risorse assorbite per un costo fino a €13.016,13.

2.2.5.2 Lovaas Model of Applied Behavior Analysis

Come è possibile osservare in Figura 2, il parametro la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di medici che interviene durante ciascuna sessione: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €19.247,01; al contrario, una riduzione nel numero di medici

durante le sessioni comporta una riduzione del costo medio di erogazione della terapia fino a €14.209,17.

Figura 2 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – Lovaas Model*

Il numero di ore dedicate da parte del genitore/caregiver alla terapia rientra tra i parametri la cui variazione impatta in maniera più modesta sui risultati ottenuti nello scenario base: un aumento di tale parametro determina un aumento del costo a €17.067,64, mentre una riduzione nel numero di tali ore destinate dal caregiver implica una più modesta contrazione di risorse assorbite per un costo fino a €16.388,53.

CONCLUSIONI

La presente analisi ha cercato di determinare, a livello più alto di accuratezza, mediante la realizzazione di una analisi della letteratura disponibile e la conduzione di un'analisi economica, i costi associati all'erogazione di alcuni interventi psicosociali rivolti ai caregiver per la gestione dei bambini/adolescenti con diagnosi di ASD. Da tale analisi è emerso che l'assorbimento di risorse mensile medio è pari a €14.972,07 per tutte le strategie terapeutiche. In particolare, la terapia associata all'assorbimento di risorse più alto è risultata quella basata sull'utilizzo dei trattamenti *Lovaas Model of Applied Behavior Analysis* (€16.728,09), mentre l'alternativa basata sull'utilizzo dei *Early Intensive Behavioral Intervention* (EIBI) comporta il costo mensile più basso e pari a €13.216,04. Dal punto di vista della perdita di produttività da parte del caregiver, è il ricorso agli interventi del gruppo *Lovaas Model of Applied Behavior Analysis* che implica l'assorbimento di risorse più elevato (€1.358,22), mentre il gruppo degli EIBI è associato al minor costo pari a €799,67.
I dati impiegati per la stima dell'assorbimento delle risorse associate all'impiego delle strategie psicosociali analizzate derivano da trial clinici in cui le alternative sono state studiate in campioni di bambini/adolescenti con diagnosi di autismo. Al fine di irrobustire ulteriormente i risultati ottenuti, è stata condotta su tali parametri un'analisi di sensitività univariata, per individuare le variabili la cui variazione comporta una significativa variazione dei valori medi stimati.

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie

Qual'è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?

La più importante criticità nella corretta determinazione dei costi associati all'erogazione di tali terapie consiste nell'elevata variabilità riscontrata in letteratura relativa al metodo di gestione dei partecipanti, all'identificazione dei professionisti coinvolti nel processo di cura nonché alla durata e alla frequenza di trattamento e alla percentuale di sessioni erogate presso la clinica o presso il domicilio del paziente. Per ogni trattamento esistono, infatti, linee guida generiche per la corretta erogazione degli stessi che vengono applicate in maniera differente da ciascuna struttura sulla base sia della disponibilità di risorse (in termini di personale coinvolto, spazi, ecc…) sia del grado di gravità della condizione che caratterizza il campione coinvolto. Tale variabilità determina un elevato grado di incertezza riguardo i costi associati ai trattamenti: tale scenario rende dunque auspicabile sia la realizzazione di studi più accurati che colmino le lacune riscontrate in letteratura sia la determinazione di linee guida più precise che consentano di applicare i trattamenti nelle varie strutture con un grado inferiore di variabilità.

BIBLIOGRAFIA

1. Ruggeri M, Basile M, Armuzzi A, Cicchetti A. Activity-based costing and budget analysis of vedolizumab versus conventional treatments in ulcerative colitis and Crohn's disease: Analisi Organizzativa e di Budget Dell'introduzione di Vedolizumab Vs Terapie Tradizionali in Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn. Grhta [Internet]. 2017 Aug. 4 [cited 2022 Nov. 21];4(1):88-99. Available from: https://journals.aboutscience.eu/index.php/grhta/article/view/382
2. Drummond MF, Drummond MF, McGuire A. Economic evaluation in health care: merging theory with practice. Oxford University Press 2001. Eds Michael Drummond, Alistair McGuire
3. Agenzia per la Rappresentanza Negoziale nelle Pubbliche Amministrazioni; Retribuzioni Medie Pro-Capite nella Pubblica Amministrazione e nel Settore Privato – Disponibile all'indirizzo: https://www.aranagenzia.it/statistiche-e-pubblicazioni/dati-statistici.html;
4. Corti, C., Pergolizzi, F., Vanzin, L. *et al.* Acceptance and Commitment Therapy-Oriented Parent-Training for Parents of Children with Autism. *J Child Fam Stud* 27, 2887–2900 (2018)
5. ISRCTN70290917 - Will early intensive behavioral training improve executive function in young children with autism spectrum disorder?
6. Lyra L, Rizzo LE, Sunahara CS, Pachito DV, Latorraca COC, Martimbianco ALC, Riera R.

What do Cochrane systematic reviews say about interventions for autism spectrum disorders? *Sao Paulo Med J*. 2017 Mar-Apr;135(2):192-201

7. NCT04078061 - Comparative Effectiveness of EIBI and Adaptive ABA for Children with Autism (ISOLDE); Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04078061;
8. Peters-Scheffer N, Didden R, Korzilius H, Matson J. Cost comparison of early intensive behavioral intervention and treatment as usual for children with autism spectrum disorder in The Netherlands. *Res Dev Disabil*. 2012;33(6):1763-1772
9. Piccininni C, Bisnaire L, Penner M. Cost-effectiveness of Wait Time Reduction for Intensive Behavioral Intervention Services in Ontario, Canada. *JAMA Pediatr*. 2017 Jan 1;171(1):23-30
10. Couper J. Who should pay for intensive behavioural intervention in autism? A parent's view. *J Paediatr Child Health*. 2004;40(9-10):559-561
11. de Rivera C. The Use of Intensive Behavioural Intervention for Children with Autism. *J Developmental Disabilities* 2008;14(2)
12. Yingling ME, Hock RM, Cohen AP, McCaslin EM. Parent perceived challenges to treatment utilization in a publicly funded early intensive behavioral intervention program for children with autism spectrum disorder. *Int J Dev Disabil*. 2017 Aug 2;64(4-5):271-281
13. Tsiplova K, Ungar WJ, Flanagan HE, den Otter J, Waddell C, Murray P, D'Entremont B, Léger N, Garon N, Bryson S, Smith IM. Types of Services and Costs of Programs for Preschoolers with Autism Spectrum Disorder Across Sectors: A Comparison of Two Canadian Provinces. *J Autism Dev Disord*. 2019 Jun;49(6):2492-2508
14. Mottron L. Should we change targets and methods of early intervention in autism, in favor of a strengths-based education? *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017 Jul;26(7):815-825
15. Strand RC, Eldevik S. Improvements in problem behavior in a child with autism spectrum diagnosis through synthesized analysis and treatment: A replication in an EIBI home program. *Behav Interv* 2018;33(1):102-111
16. Dimian A. The impact of a delay to early intensive behavioral intervention on educational outcomes for a cohort of Medicaid-enrolled children with autism 2017. Disponibile all'indirizzo: https://conservancy.umn.edu/handle/11299/188847
17. Cidav Z, Munson J, Estes A, Dawson G, Rogers S, Mandell D. Cost Offset Associated With Early Start Denver Model for Children With Autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017 Sep;56(9):777-783
18. Peters-Scheffer N, Didden R, Korzilius H, Sturmey P. A meta-analytic study on the effectiveness of comprehensive ABA-based early intervention programs for children with autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2011;5(1):60-69
19. Chasson, G.S., Harris, G.E. & Neely, W.J. Cost Comparison of Early Intensive Behavioral Intervention and Special Education for Children with Autism. *J Child Fam Stud* 16, 401–413 (2007)

20. Granpeesheh D, Tarbox J, Dixon DR , Peters CA, Thompson K, Kenzer A. Evaluation of an eLearning tool for training behavioral therapists in academic knowledge of applied behavior analysis, *Res Autism Spectr Disord*. 2010:4(1):11-17
21. Kamio Y, Haraguchi H, Miyake A, Hiraiwa M. Brief report: large individual variation in outcomes of autistic children receiving low-intensity behavioral interventions in community settings. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2015 Mar 25;9:6
22. Saaybi S, AlArab N, Hannoun S, Saade M, Tutunji R, Zeeni C, Shbarou R, Hourani R, Boustany RM. Pre- and Post-therapy Assessment of Clinical Outcomes and White Matter Integrity in Autism Spectrum Disorder: Pilot Study. *Front Neurol*. 2019 Aug 13;10:877
23. Greenberg JH, Chung TY. You Get What You Pay For: Three Years of Applied Behavior Analysis in Hong Kong With Relative *Cost. Behav Anal Pract*. 2019 Jul 8;12(3):503-513
24. Maglione M, Kadiyala S, Kress A, Hastings JL, O'Hanlon CE. TRICARE Applied Behavior Analysis (ABA) Benefit: Comparison with Medicaid and Commercial Benefits. *Rand Health Q*. 2017 Jan 13;6(2):10
25. Lindgren S, Wacker D, Suess A, Schieltz K, Pelzel K, Kopelman T, Lee J, Romani P, Waldron D. Telehealth and Autism: Treating Challenging Behavior at Lower Cost. *Pediatrics*. 2016 Feb;137 Suppl 2(Suppl 2):S167-75
26. Cambric M, Agazzi H. A case study of parent–child interaction therapy for the treatment of high-functioning autism spectrum disorder. *Clin Case Stud*. 2019;18(4):270-281
27. Weinmann S, Schwarzbach C, Begemann M, Roll S, Vauth C, Willich SN, Greiner W. Behavioural and skill-based early interventions in children with autism spectrum disorders. *GMS Health Technol Assess*. 2009 Jul 29;5:Doc10
28. Makrygianni MK, Gena A, Katoudi S, Galanis P. The effectiveness of applied behavior analytic interventions for children with Autism Spectrum Disorder: A meta-analytic study. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2018;51:18-31
29. Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019: L'analisi del mercato retributivo Italiano – dati aggiornati al secondo semestre 2018 –

ALLEGATO 1 – analisi economica

EIBI

	STAFF			CLINICA		CASA		TRAINING	
SOURCE	**Operatori**	**Clinici**	**Genitori***	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sessioni**
Corti, C., *et al.* (2018).	0	0	1	90	6	0	0	90	12
Isrctn (2017).	0	0	0	420	5	0	0	0	0
Lyra, L., *et al.* (2017).	0	0	0	360	5	0	0	0	0
Nct (2019)	0	0	0	240	5	0	0	0	0
Peters-Scheffer, N., *et al.* (2012)	6	0	0	390	5	0	0	0	0
Piccininni, C., *et al.* (2017).	1	0	0	276	5	0	0	0	0
Couper, J. (2004)	4	0	1	420	5	0	0	0	0
de Rivera, C. (2008).	0	0	0	300	5	0	0	0	0
Yingling, M. E. and B. A. Bell (2019).	0	0	0	360	5	0	0	0	0
Tsiplova, K., *et al.* (2019).	6	2	0	360	5	0	0	0	0
Mottron, L. (2017).	0	0	0	300	5	0	0	0	0
Strand, R. C. W. and S. Eldevik (2018).	0	0	0	60	3,5	0	0	5	0
Dimian, A. F. (2018)	0	0	1	316	5	180	3	0	0
Cidav, Z., *et al.* (2017).	4	1	0	300	4	0	0	0	0
Peters-Scheffer, N., *et al.* (2012).	3	1	0	293	5	0	0	0	0
Chasson, G. S., *et al.* (2007).	6	0	0	400	6	0	0	0	0
Profilo medio	**4,29**	**1,33**	**1,00**	**305,38**	**4,98**	**180,00**	**3,00**	**47,50**	**12,00**

(*) L'1 indica la presenza dei genitori/caregiver durante le sessioni erogate con i clinici/operatori

Lovaas Model of Applied Behavior Analysis

	STAFF			CLINICA		CASA		TRAINING	
SOURCE	**Operatori**	**Clinici**	**Genitori***	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sessioni**
Granpeesheh, D., *et al.* (2009)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Kamio, Y., *et al.* (2015).	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Saaybi, S., *et al.* (2019).	2	2	0	0	0	96	5	0	0
Cidav, Z., *et al.* (2017).	4	1	0	300	4	0	0	0	0
Greenberg, J. H. and T. Y. Chung (2019)	7	0	1	360	6	0	0	0	0
Maglione, M., *et al.* (2017).	2	0	0	288	5	0	0	0	0
Lindgren, S., *et al.* (2016).	3	0	1	0	0	240	4	0	0

Cambric, M. and H. Agazzi (2019)	2	2	1	0	15	0	0	0	0
Weinmann, S., *et al.* (2009).	0	0	0	240	4	0	0	0	0
Makrygianni (2018)	0	0	0	0	0	296	5	0	0
Profilo medio	**2,75**	**1,67**	**1,00**	**297,00**	**6,80**	**210,62**	**4,67**	**0,00**	**0,00**

(*) L'1 indica la presenza dei genitori/caregiver durante le sessioni erogate con i clinici/operatori

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: “In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare Interventi comprensivi individuali basati sui principi dell’Applied behavior analysis (ABA) vs non utilizzare Interventi comprensivi individuali basati sui principi dell’Applied behavior analysis (ABA)?”
Sulla base di questa valutazione, che ha tenuto conto della natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all’argomento della LG 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 non ha determinato la sussistenza di conflitti tali da necessitare la misura dell'esclusione dalla partecipazione alla formulazione dei giudizi sui criteri del framework EtD e alla votazione sulle raccomandazioni.

Consultazione pubblica

La consultazione pubblica sugli interventi terapeutici abilitativi riabilitativi si è svolta dal 28 novembre 2022 al 27 dicembre 2022. 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:

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

Il questionario utilizzato per questa consultazione ha previsto anche una domanda aperta ed 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". Di seguito vengono riportati i risultati della consultazione pubblica.

	INTERVENTI COMPRENSIVI BASATI SUI PRINCIPI DELL'ABA		
	Domanda		**Media dei punteggi assegnati**
	La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.		**3,7**
	La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.		**3,3**
	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.		**3,7**
	Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile).		
N°	**Nome_stakeholder**	**Commenti**	**Risposta del Panel**
1	Ente del Terzo Settore Hekauxilium aderente FISH		
2	Fondazione Marino per l'Autismo Onlus	-Ritengo necessario che venga inserita una nota dopo la raccomandazione con il seguente testo: Nonostante la letteratura non riporti evidenze di maggiore efficacia sull'intervento ABA rispetto alle prove di evidenza delle LG n°21 e in relazione ad altri metodi comportamentali si registra, da più di un decennio, da parte delle famiglie di bambini con ASD un alto grado di soddisfazione e di efficacia dell'intervento ABA tale che lo stesso viene richiesto anche attraverso interventi giudiziari in mancanza dell'offerta pubblica per lo stesso. -Sostengo e concordo con l'indicazione del Panel sula responsabilità sanitaria della presa in carico e della promozione di collegamenti strutturali tra servizi sanitari e contesti di vita. E' necessario promuovere e generalizzare tale contenuto a tutte le raccomandazioni e alla LG adulti. -L'adesione alla raccomandazione e la sua documentazione (punto2) non può avvenire se non viene indicata l'intensità dell'intervento (Quante ore?).	Il Panel ha valutato l'efficacia dell'intervento basandosi sulle prove di letteratura disponibili ed ha misurato l'efficacia dell'intervento attraverso gli esiti identificati. Il Panel ha ritenuto di non fare riferimento alle richieste di tipo giudiziario nel testo delle Linee Guida. Il Panel ha formulato una **raccomandazione condizionata a favore** per gli interventi comprensivi basati sui principi dell'ABA e pertanto l'intervento rientra tra quelli implementabili nell'ambito del SSN. Il panel ha ampiamente discusso la possibilità di indicare il numero minimo e/o massimo di ore per l'intervento comprensivo basato sui

		principi dell'ABA ed ha verificato che la letteratura attualmente disponibile non riporta dati che permettano di indicare una intensità (numero di ore) ottimale. A questo proposito, già Linea Guida 21 (pag.54) riportava la non disponibilità "di dati su quale dovrebbe essere il numero di ore ottimale erogato settimanalmente per evitare il rischio di un training eccessivamente intensivo e stancante". Il Panel concorda che l'estrema eterogeneità dell'espressione clinica del disturbo dello spettro autistico impedisce di formulare una indicazione standardizzata del numero di ore di intervento ABA comprensivo necessario ma, sulla base della propria esperienza e professionalità, evidenzia una significativa correlazione tra l'intensità dell'intervento e i bisogni di supporto del bambino e adolescente con ASD. Il Panel ha sottolineato che sulla base della propria esperienza e professionalità, la tipologia, la modalità e la relativa intensità dell'intervento (monte ore assegnato) devono essere personalizzati e calibrati sulle caratteristiche cliniche e sul profilo di funzionamento tenendo conto dei molteplici contesti di implementazione (educativo, sanitario e

		familiare). Inoltre, l'intervento deve essere monitorato e rimodulato nel tempo sulla base delle traiettorie evolutive e degli esiti. Il Panel indica che l'intervento comprensivo individuale basato sui principi dell'ABA dovrebbe essere implementato all'interno di un progetto condiviso tra operatori sanitari, scuola e famiglia. Inoltre, il Panel ritiene che l'intervento dovrebbe essere coordinato da professionisti sanitari adeguatamente formati in analisi del comportamento e che gli obiettivi e le strategie terapeutiche abilitative/riabilitative dovrebbero essere condivise con la famiglia e con il personale scolastico con l'obiettivo di dare continuità all'intervento.
3 ASL Bari	Esistono purtroppo diversi modelli di applicazione dei principi che fanno riferimento all'ABA. Diventa assolutamente indispensabile definire a priori e in modo inequivocabile cosa ciascun operatore intenda quando dice di "fare ABA". La percezione degli ultimi 10 anni è purtroppo fortemente condizionata da interventi non costruiti "a misura del bambino o della famiglia" ma redatti in funzione di una formazione rigida e spesso messi in atto da personale diversa da psicologo, educatore, logopedista, TNPEE, ecc.	Nella sezione dell'implementazione, il Panel ha chiarito che l'intervento dovrebbe essere effettuato e coordinato da professionisti sanitari adeguatamente formati in analisi del comportamento e che gli obiettivi e le strategie terapeutiche abiliattive/riabilitative dovrebbero essere condivisi con la famiglia e con il personale scolastico con l'obiettivo di dare continuità all'intervento. Inoltre, il Panel ritiene che la responsabilità della presa in carico terapeutica deve restare in ambito sanitario ed

			essere coordinata da personale adeguatamente formato. Inoltre, il Panel ha reso esplicito che, a tutela delle persone con autismo e delle loro famiglie, auspica iniziative istituzionali dirette a disciplinare il curriculum formativo delle professionalità abilitate all'esercizio degli interventi descritti nella presente Linea Guida.
4	Marco Basile	State sbagliando approccio, dove sono le cure per l'autismo?Perchè gli studi del Dr Adi Aran sulla cannabis medicale ed autismo in Italia non vengono presi in considerazione?Lavorare su un cervello "disinfiammato" dal CBD rende molto più agevole ed efficace qualsiasi intervento riabilitativo..... I primi articoli scientifici di cannabis medicale ed Autismo risalgono al fine anno 2017..... E' uscito anche di recente articolo scientifico su PubMed di mio figlio trattato con CBD Arricchito con terpeni da ditta Bazelet neuroscienziata NOA RAZ.....lo trovate in rete	Il Panel ha prioritizzato un quesito sull'efficacia dell'utilizzo di interventi comprensivi basati sui principi dell'ABA e ha formulato una **raccomandazione a favore sull'utilizzo degli interventi comprensivi basati sui principi dell'ABA.** Il Panel ha valutato il commento degli stakeholder e ha verificato che, alla data delle presenti linee Guida, l'utilizzo di cannabis medicale per bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico **non è raccomandato da nessuna Linea Guida internazionale** e osserva che questo intervento è limitato ad iniziative di ricerca. Il Panel ha preso visione della letteratura recentemente pubblicata sulla tematica. Tra i documenti citati si fa riferimento a:

		Silva et al. **2022** Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review. Trends Psychiatry Psychother. 2022 Jun 13;44:e20200149. doi: 10.47626/2237-6089-2020-0149. PMID: 34043900. Nell'abstract della revisione sistematica, gli Autori indicano che sono necessari studi clinici randomizzati, in cieco e controllati con placebo per chiarire i risultati sugli effetti della cannabis e dei suoi cannabinoidi nei soggetti con ASD "..*Cannabis and cannabinoids may have promising effects in the treatment of symptoms related to ASD, and can be used as a therapeutic alternative in the relief of those symptoms. However, randomized, blind, placebo-controlled clinical trials are necessary to clarify findings on the effects of cannabis and its cannabinoids in individuals with ASD*". Nella discussione, facendo riferimento ad alcuni articoli prodotti dal gruppo di Autori indicati dallo stakeholder, gli Autori dichiarano che il lavoro condotto nel 2019 da Aran *et al.* (Lower circulating endocannabinoid levels in children with autism spectrum disorder. Mol Autism. 2019; 10:1-11.) ha mostrato una forte evidenza che i livelli

		sierici di alcuni endocannabinoidi, principalmente l'AEA e i suoi composti strutturalmente correlati, sono sostanzialmente ridotti nelle persone con ASD, indipendentemente dal gruppo di età o dal sesso. Gli stessi Autori aggiungono che lo studio presenta diverse limitazioni: studio retrospettivo non controllato su un sottogruppo di bambini con problemi comportamentali gravi e refrattari; i partecipanti hanno utilizzato diverse varietà di cannabis di diversi coltivatori e un'ampia gamma di dosi di CBD e THC; il numero di partecipanti non era sufficientemente ampio per valutare l'impatto del trattamento su diversi sottogruppi di ASD. *"A study conducted in 2019 by Aran et al.*[25] *showed strong evidence that serum levels of certain endocannabinoids, mainly AEA and its structurally related compounds, are substantially reduced in people with ASD, regardless of age group or gender. That study has several limitations: uncontrolled retrospective study of a subgroup of children with severe and refractory behavioral problems; participants used several cannabis strains from different growers and a wide range of doses of CBD and THC; and the number of participants*

		was not large enough to assess the impact of treatment on different subgroups of ASD". - **Guidance on the Suggested Use of Medical Cannabis Autism** - Department of Health and Human Services Center for Medical Cannabis https://medicalcannabis.utah.gov/wp-content/uploads/2022/06/Autism_v1_Final.pdf Nel documento, viene riportato che alla data di Marzo 2021, esistono limitati rapporti osservazionali (Aran *et al.*, 2018; Schleider *et al.*, 2019; Barchal *et al.*, 2019) e uno studio controllato con placebo (Aran *et al.* 2021) che mostrano possibili benefici a breve termine di una preparazione a base di estratto di cannabis a predominanza di cannabidiolo somministrato per via orale con un rapporto CBD:THC di 20:1, nel trattamento di problemi di agitazione e altri comportamenti gravi in bambini e giovani adulti con ASD che sono stati refrattari ai trattamenti standard. Non esistono dati clinici relativi alla sicurezza o all'efficacia a lungo termine della cannabis o dei cannabinoidi nel trattamento di agitazione o di altri gravi problemi comportamentali in individui con ASD. Sulla base dei limitatissimi dati clinici a

		breve termine sopra descritti e dell'assenza di studi clinici sull'efficacia o la sicurezza a lungo termine, il Cannabis Research Review Board conclude che attualmente non esistono prove sufficienti per sostenere o confutare la conclusione che la cannabis terapeutica o i cannabinoidi siano efficaci o inefficaci nel trattamento di agitazione nei soggetti con disturbo dello spettro autistico. "*As of March 2021, there is no evidence from clinical trials to support the conclusion that medical cannabis or cannabinoids are useful or effective in the treatment of the core symptoms of ASD. There are limited observational reports (Aran et al., 2018; Schleider et al., 2019; Barchal et al., 2019) and one placebo-controlled trial (Aran et al. 2021) showing possible short-term benefits of an orally-administered cannabidiol-predominant cannabis extract preparation with a CBD:THC ratio of 20:1, in the treatment of comorbid problems with agitation and other severe behaviors in children and young adults with ASD that have been refractory to standard treatments. There are no clinical data regarding the long-term safety or efficacy of cannabis or*

			cannabinoids in the treatment of comorbid symptoms of agitation or other severe behavioral problems in individuals with ASD. Based on very limited short-term clinical data outlined above, and no clinical studies looking at long-term efficacy or safety, the Cannabis Research Review Board concludes that currently there is insufficient evidence to support or refute the conclusion that medical cannabis or cannabinoids are effective or ineffective in the treatment for comorbid symptoms of agitation in individuals with autism spectrum disorder. "
5	AMICO-DI		
6	Ambulatorio Minori di Fondazione Sospiro		
7	AITNE- Associazione Italiana Terapisti della Neuro e Psicomotricità dell'età evolutiva	Affermazione 1: i modelli globali basati su ABA sono molteplici e nel quesito sembrano confondersi modelli ABA strutturati e modelli naturalistici precoci basati su ABA. Affermazione 2: conseguentemente è difficile documentare e misurare l'adesione alla raccomandazione	Il Panel ha chiarito il razionale e il processo adottato per la classificazione degli interventi psicosociali. Il Panel ha specificato si aver concordato di valutare la letteratura sull'efficacia di interventi comprensivi individuali basati sui principi dell'Applied Behavior Analysis (ABA) tenendo conto della complessità concettuale dell'argomento evidenziata per esempio da altre Linee Guida internazionali (NICE https://www.nice.org.uk/guidance/cg170/evidence/autism-managment-of-autism-in-childrenand-young-people-full-guideline-248641453) che si

			riferiscono all'ABA come ad una scienza applicata piuttosto che ad una specifica tipologia di intervento. Sulla base della letteratura più recente sull'argomento, il Panel ha deciso di classificare gli interventi sulla base dell'obiettivo e della cornice teorica di riferimento identificando gli interventi comprensivi comportamentali basati sui principi dell'ABA e gli interventi comprensivi evolutivi naturalistici.
8	ANGSA APS/Onlus	Chiediamo sia inserita una nota dopo la raccomandazione come segue: Nonostante la letteratura non riporti evidenze di maggiore efficacia sull'intervento ABA rispetto alle prove di evidenza delle LG n°21 e in relazione ad altri metodi comportamentali si registra, da più di un decennio, da parte delle famiglie di bambini con ASD un alto grado di soddisfazione e di efficacia dell'intervento ABA tale che lo stesso viene richiesto anche attraverso interventi giudiziari in mancanza dell'offerta pubblica per lo stesso. Sosteniamo e concordiamo con l'indicazione del Panel sulla responsabilità sanitaria della presa in carico e della promozione di collegamenti strutturali tra servizi sanitari e contesti di vita. E' necessario promuovere e generalizzare tale contenuto a tutte le raccomandazioni e alla LG adulti. L'adesione alla raccomandazione e la sua documentazione (punto2) non può avvenire se non viene indicata l'intensità dell'intervento (Numero di ore).	Il Panel osserva che lo stakkeholder n.8 ha formulato un commento sovrapponibile allo stakeholder n.2. Si veda quanto risposto al commento n.2.
9	ACT-Italia		
10	A.I.T.O. (Associazione Italiana di Terapia Occupazionale)		
11	Opera don Orione		
12	FIDA	Gli interventi basati sull'ABA non possono essere valutati con prove come gli RCT in doppio cieco, poiché non assimilabili ai farmaci. Inoltre, gli interventi basati sull'ABA sono quelli che hanno dimostrato negli anni le migliori	Il Panel ha preso visione del commento dello stakeholder e chiarisce che gli studi controllati randomizzati (RCT) sono

	evidenze di efficacia, in special modo nei bambini autistici con compromissioni cognitive.	considerati il più alto livello di evidenza per stabilire associazioni causali nella ricerca clinica e rappresentano il gold standard nella valutazione degli interventi sanitari. Gli RCT si collocano al vertice della gerarchia dei livelli di evidenza per quanto riguarda l'impatto dell'esposizione/intervento sull'esito. Inoltre, gli RCT possono essere progettati sia per interventi farmacologici che non farmacologici. In quest'ultimo caso, i ricercatori devono rispettare specifiche questioni metodologiche legate alla complessità dell'intervento, all'influenza dei caregiver e alle difficoltà di blinding. Il Panel osserva che la letteratura internazionale nel campo dell'ASD riporta diversi RCT per interventi non farmacologici e la presente linea guida include tutti gli studi di interesse pubblicati in campo internazionale. Inoltre, la possibilità di effettuare studi RCT per interventi non farmacologici è documentata anche da studi ed iniziative condotte nel contesto italiano che hanno coinvolto direttamente alcuni membri del panel della Linea Guida. A questo proposito si fa presente che un recente RCT per l'intervento ABA negli ASD è stato condotto dall'Ospedale

		Bambin Gesù in collaborazione con l'ISS nell'ambito del progetto "Rete italiana disturbi dello spettro autistico che colma le lacune del sistema sanitario nazionale" NET-2013-02355263" finanziato dal Ministero della Salute. Lo studio mirava a valutare l'efficacia degli interventi ABA in bambini in età prescolare con ASD; i risultati sono in corso di pubblicazione. Infine, l'adozione del Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation Working Group (GRADE) garantisce la produzione di una sintesi strutturata della letteratura che riflette non solo tutte le migliori prove di efficacia disponibili (RCT), ma include anche l'esperienza clinica, il valore e le preferenze dei pazienti. Il Panel ha prioritizzato un quesito sull'efficacia dell'utilizzo di interventi comprensivi basati sui principi dell'ABA e ha formulato una **raccomandazione a favore sull'utilizzo degli interventi comprensivi basati sui principi dell'ABA**. Nonostante la limitata disponibilità di studi clinici randomizzati controllati, nel formulare il proprio giudizio, il Panel ha tenuto conto che vi fossero prove a

			supporto dell'efficacia dell'intervento provenienti da studi non randomizzati inclusi in due revisioni sistematiche sulla tematica
13	Commissione di Albo Nazionale Educatori Professionali		
14	AITeRP		
15	SIDIN		
16	ANUPI TNPEE		
17	CABAU, Cooperativa Sociale Onlus	Domanda 2: è necessario definire meglio che tali interventi siano erogati da professionisti sanitari (pubblici e/o privati) che abbiano conseguito specifica formazione in ABA (es. master di II livello) soddisfacendo standard formativi riconosciuti da autorevoli organizzazioni nazionali e/o internazionali. Una formazione non ben definita del personale potrebbe non raggiungere l'effetto di cura desiderato. Domanda 3: Si ritiene impreciso definire l'ABA unicamente come un approccio altamente strutturato, poiché esistono interventi che prevedono applicazioni di tipo più naturalistico (es. Natural Environment Teaching, Incidental teaching, ecc), che si basano sulla motivazione del minore, soprattutto in età prescolare, promuovendo l'apprendimento spontaneo di abilità che seguono le tappe dello sviluppo tipico. Domanda 5: Nel parlare di un progetto condiviso tra sistema sanitario, scuola e famiglia sarebbe opportuno aggiungere: a) il ruolo di professionisti sanitari privati (se presenti) che spesso collaborano alla definizione del progetto educativo. Ciò allo scopo di evitare che i referenti del SSN e/o della scuola (come spesso accade nei GLO) non tengano in adeguato conto le proposte e i suggerimenti clinici derivanti da professionisti privati; b) che i professionisti sanitari debbano avere un'adeguata formazione in ABA (es. master di II livello) che soddisfi standard formativi riconosciuti da autorevoli organizzazioni nazionali e/o internazionali; c) che la formazione del personale scolastico sia specificatamente basata sui principi dell'ABA, considerato che, sulla base della nostra esperienza, di frequente il personale scolastico si mostra reticente dall'accogliere e applicare suggerimenti forniti da analisti del comportamento, specialmente se operanti nel settore privato.	Il Panel ha sottolineato che l'intervento dovrebbe essere effettuato e coordinato da professionisti sanitari adeguatamente formati in analisi del comportamento e che gli obiettivi e le strategie terapeutiche abiliattive/riabilitative dovrebbero essere condivisi con la famiglia e con il personale scolastico con l'obiettivo di dare continuità all'intervento. Inoltre, il Panel ritiene che la responsabilità della presa in carico terapeutica deve restare in ambito sanitario ed essere coordinata da personale adeguatamente formato. Inoltre, il Panel ha reso esplicito che, a tutela delle persone con autismo e delle loro famiglie, auspica iniziative istituzionali dirette a disciplinare il curriculum formativo delle professionalità abilitate all'esercizio degli interventi descritti nella presente Linea Guida.

		Il Panel osserva che le modalità di integrazione e il ruolo dei professionisti sanitari privati nella cornice terapeutica del bambino/adolescente non rientrano nell'ambito operativo della presente Linea Guida. In Panel ricorda che le raccomandazioni della presente Linea Guida sono dirette a tutti i professionisti sanitari e socio-sanitari coinvolti nei processi di diagnosi e di presa in carico delle persone nello spettro autistico. Nella Premessa alle raccomandazioni, il Panel ha indicato il razionale e la procedura adottati per la classificazione degli interventi e nelle considerazioni per l'implementazione ha dichiarato di valutare la letteratura sull'efficacia di interventi comprensivi individuali basati sui principi dell'Applied Behavior Analysis (ABA) tenendo conto della complessità concettuale dell'argomento evidenziata per esempio da altre Linee Guida internazionali (NICE https://www.nice.org.uk/guidance/cg170/evidence/autism-managment-of-autism-in-childrenand-young-people-full-guideline-248641453) che si riferiscono all'ABA come ad una scienza applicata piuttosto che ad una specifica tipologia di intervento. Sulla base della letteratura più recente

			sull'argomento, il Panel ha deciso di classificare gli interventi sulla base dell'obiettivo e della cornice teorica di riferimento identificando gli interventi comprensivi comportamentali basati sui principi dell'ABA e gli interventi comprensivi comportamentali evolutivi naturalistici. Gli interventi comprensivi comportamentali evolutivi naturalistici che il panel ha considerato e che sono stati oggetto di un diverso quesito sono i seguenti: • Early Start Denver Model • Incidental Teaching • Enhanced milieu teaching • Pivotal response training • Social Communication/Emotional Regulation/Transactional Support • Early Achievements
18	SIACSA	Dovrebbe essere usata una maggiore attenzione nel distinguere termini che si riferiscono a livelli esplicativi differenti (es.: procedure, protocolli e modelli).	Nella Premessa alle raccomandazioni, il Panel ha indicato il razionale e la procedura adottati per la classificazione degli interventi psicosociali. Sulla base della letteratura più recente sull'argomento, il Panel ha deciso di classificare gli interventi sulla base dell'obiettivo e della cornice teorica di riferimento. Sono stati comunque considerati procedure protocolli e modelli.
19	Associazione Italiana di Analisi e Modificazione	Non condividiamo: la metodologia di queste linee guida che non considera LG nazionali o	Nella Premessa alle raccomandazioni, il

del Comportamento e Terapia Comportamentale e Cognitiva (AIAMC)	internazionali giunte spesso a conclusioni opposte (es. AAP, ESCAP); il raggruppamento confuso dei vari interventi riportato nella Tabella 14 (non sempre corrispondente al testo e agli allegati delle linee guida proposte); Non aver utilizzato articoli successivi ad aprile 2020; I quesiti posti contraddittori e poco comprensibili. Detto questo rispondiamo ai quesiti nei limiti anticipati. Molti bambini con autismo trattati con interventi EIBI raggiungono un funzionamento nella norma [3-5]. La letteratura indica che i risultati menzionati non sono raggiunti con interventi definiti "eclettici" o parziali [6] che invece EIBI utilizza come strumenti nei casi particolari ove sorge la necessità. Gli interventi EIBI sono inoltre efficienti anche dal punto di vista dei costi: viene stimato che se nei Paesi Bassi venissero forniti EIBI su larga scala, valutando l'intera vita della popolazione autistica il risparmio sociale sarebbe tra i 26 e i 43 Miliardi di Euro [10] 3. Sallows, e al. (2005). Intensive behavioral treatment for children with autism: Four-year outcome and predictors. American journal on mental retardation, 110(6), 417-438. 5. Eikeseth, S., *et al.* (2007). Outcome for children with autism who began intensive behavioral treatment between ages 4 and 7: A comparison controlled study. Beh. modification, 31(3), 264-278. 6. Eikeseth, S., *et al.* (2002). Intensive behavioral treatment at school for 4-to 7-year-old children with autism: A 1-year comparison controlled study. Beh. modification, 26(1), 49-68. 10. Peters-Scheffer, N., *et al.* (2012). Cost comparison of early intensive behavioral intervention and treatment as usual for children with autism spectrum disorder in the Netherlands. Research in developmental disabilities, 33(6), 1763-1772.	Panel ha indicato il razionale e la procedura adottati per la classificazione degli interventi. Sulla base della letteratura più recente sull'argomento, il Panel ha deciso di classificare gli interventi sulla base dell'obiettivo e della cornice teorica di riferimento. Il Panel ha valutato il commento dello stakeholder ed ha verificato che il documento AAP, datato 2020, riporta che *"A comprehensive ABA approach for younger children, also known as early intensive behavioral intervention, is supported by a few randomized controlled trials (RCTs) and a substantial single-subject literature. When only RCTs are considered, few interventions have sufficient evidence to be endorsed either for children younger than 12 years or for adolescents"* Inoltre, il Panel ha verificato che il documento "*ESCAP practice guidance for autism: a summary of evidence-based recommendations for diagnosis and treatment*" non consiste in una revisione sistematica della letteratura e non si configura come una Linea Guida. Gli Autori del documento riportano che "*The primary goal of this document is to*

		disseminate information that can be adopted for use in regular clinical practice across Europe and to present clinicians and educators with evidence-based advice on core and minimum standards for good practice in the assessment and treatment of autistic people of all ages. It was not possible, within the scope of the present article, to complete systematic reviews and/or meta-analyses of all the issues related to autism covered here. Consequently, the aim is not to make specific recommendations for the use of particular interventions or assessment methodologies but rather to provide general guidance, based on a combination of information from randomized and non-randomised trials, expert opinion, and other existing international guidelines." Inoltre, nello stesso documento è affermato che: "*Despite various claims for "miracle" treatments for autism, there are no specific interventions that can be recommended for all individuals....Although EIBI programmes can benefit some children with autism, recent reviews highlight the poor quality of much EIBI research and conclude that there is very limited evidence to*

		demonstrate the superiority of intensive ABA programmes.” Relativamente agli studi citati dallo stakeholder si segnala che: • Sallows *et al.* (2005): lo studio è descritto all’interno delle presenti Linee Guida • Eikeseth, S., *et al.* (2007): lo studio non è stato incluso perché non RCT; si tratta di uno studio quasi randomizzato. • Eikeseth, S., *et al.* (2002): lo studio non è stato incluso perché non RCT; si tratta di uno studio quasi randomizzato. • Peters-Scheffer, N., *et al.* (2012). Lo studio è stato condiviso con il gruppo di revisione sistematica. Tutte le raccomandazioni della Linee Guida sulla diagnosi e il trattamento del disturbo dello spettro autistico nei bambini e saranno pubblicate nella versione definitiva al termine del processo di consultazione pubblica e revisione esterna indipendente. La versione definitiva di entrambe le Linee Guida include una revisione aggiornata delle prove di letteratura.
20 Università Kore di Enna	Porrei migliore attenzione all'uso dei termini che rappresentano livelli esplicativi diversi (es.: procedure, protocolli e modelli)	Il Panel osserva che lo stakkeholder n.20 ha formulato un commento

			sovrapponibile allo stakeholder n.18. Si veda quanto risposto al commento n.18.
21	A.P.R.I. Associazione Cimadori per la ricerca italiana sulla sindrome di Down, l'autismo e il danno cerebrale OdV ETS	Non condividiamo: la metodologia di queste linee guida che non considera LG nazionali o internazionali giunte spesso a conclusioni opposte (es. AAP, ESCAP); il raggruppamento confuso dei vari interventi riportato nella Tabella 14 (non sempre corrispondente al testo e agli allegati delle linee guida proposte); Non aver utilizzato articoli successivi ad aprile 2020; I quesiti posti contraddittori e poco comprensibili. Detto questo rispondiamo ai quesiti nei limiti anticipati. Molti bambini con autismo trattati con interventi EIBI raggiungono un funzionamento nella norma [3-5]. La letteratura indica che i risultati menzionati non sono raggiunti con interventi definiti "eclettici" o parziali [6] che invece EIBI utilizza come strumenti nei casi particolari ove sorge la necessità. Gli interventi EIBI sono inoltre efficienti anche dal punto di vista dei costi: viene stimato che se nei Paesi Bassi venissero forniti EIBI su larga scala, valutando l'intera vita della popolazione autistica il risparmio sociale sarebbe tra i 26 e i 43 Miliardi di Euro [10] 3. Sallows, e al. (2005). Intensive behavioral treatment for children with autism: Four-year outcome and predictors. American journal on mental retardation, 110(6), 417-438. 5. Eikeseth, S., *et al.* (2007). Outcome for children with autism who began intensive behavioral treatment between ages 4 and 7: A comparison controlled study. Beh. modification, 31(3), 264-278. 6. Eikeseth, S., *et al.* (2002). Intensive behavioral treatment at school for 4-to 7-year-old children with autism: A 1-year comparison controlled study. Beh. modification, 26(1), 49-68. 10. Peters-Scheffer, N., *et al.* (2012). Cost comparison of early intensive behavioral intervention and treatment as usual for children with autism spectrum disorder in the Netherlands. Research in developmental disabilities, 33(6), 1763-1772.	Il Panel osserva che lo stakkeholder n.21 ha formulato un commento sovrapponibile allo stakeholder n.19. Si veda quanto risposto al commento n.19.
22	Paolo Moderato	la scelta metodologica di analizzare solo gli RCT ignorando le ricerche controllate a soggetto singolo indebolisce le prove di efficacia. inoltre il confronto è effettuato su interventi che si situano a diversi livelli. Migliorabile la precisione	Il Panel ha formulato le raccomandazioni adottando il metodo del Grades of Recommendation

	terminologica: condizionamento operante e rispondente non sono tecniche ma paradigmi di analisi sperimentale. Come citato anche nel testo LG narrativo, NICE sottolinea come ABA sia scienza applicata non intervento singolo e molti interventi diversi incorporino principi ABA	Assessment, Development and Evaluation Working Group (GRADE) che garantisce la produzione di una sintesi strutturata della letteratura che riflette non solo tutte le migliori prove di efficacia disponibili (RCT), ma include anche l'esperienza clinica, il valore e le preferenze dei pazienti. Il Panel osserva che gli studi controllati randomizzati (RCT) sono considerati il più alto livello di evidenza per stabilire associazioni causali nella ricerca clinica e rappresentano il gold standard nella valutazione degli interventi sanitari. Gli RCT si collocano al vertice della gerarchia dei livelli di evidenza per quanto riguarda l'impatto dell'esposizione/intervento sull'esito. Il Panel ha prioritizzato un quesito sull'efficacia dell'utilizzo di interventi comprensivi basati sui principi dell'ABA e ha formulato una **raccomandazione a favore sull'utilizzo degli interventi comprensivi basati sui principi dell'ABA**. Nonostante la limitata disponibilità di studi clinici randomizzati controllato, nel formulare il proprio giudizio, il Panel ha tenuto conto che vi fossero prove a supporto dell'efficacia dell'intervento

			provenienti da studi non randomizzati inclusi in due revisioni sistematiche sulla tematica
23	FLI - Federazione Logopedisti Italiani		
24	Ceron Davide_ANEP Asssociazione Nazionale Educatori Professionali		
25	FNO TSRM e PSTRP	Si ritiene utile sottolineare che nei programmi iniziali dell'approccio cognitivo (ABA) ci sono obiettivi riguardanti le autonomie di questi bambini. Dall'esperienza con i bambini con ASD i terapisti occupazionali rilevano che spesso si parla di tutte le aree (comunicativa, motoria, di funzione globale) ma mai prettamente di autonomia nonostante essa rappresenti una richiesta primaria dei genitori e una principale "mancanza" di questi bambini di cui i programmi di trattamento dovrebbero tenere conto (dalla cura di se alla socializzazione e condivisione con i pari).	Il Panel osserva che nel valutare l'efficacia dell'intervento ABA comprensivo, il Panel ha prioritizzato l'esito "Abilità adattive" Nel testo della Linea Guida sono riportati i risultati. Pertanto, gli outcome relativi alle autonomie sono stati considerati, ove disponibili, all'interno delle misure del comportamento adattivo.
26	Vincenza Amato	La LG Autismo 2022 classifica come psicosociali quelli che nella realtà sono interventi psicoeducativi. Per quale motivo non mettere in chiaro quali siano gli interventi che possono realisticamente migliorare la qualità della vita di bambini e ragazzi autistici? Questo meccanismo da Voi adottato così farraginoso e (volutamente) poco chiaro porterà inevitabilmente il Servizio Pubblico a non cambiare lo status quo addossando tutto sulle tasche delle famiglie.	Il Panel ha ampiamente discusso la terminologia da utilizzare per indicare l'insieme degli interventi non farmacologici presi in esame all'interno di queste Linee Guide e, in accordo a diverse pubblicazioni internazionali e a quanto riportato nelle Linee Guida NICE "Autism: the management and support of children and young people on the autism spectrum (NICE Clinical Guideline 170)"(Crowe & Salt, 2015; Lord *et al.*, 2022) riconosce e condivide l'utilizzo della terminologia "interventi psicosociali". Tenendo conto dell'esito della consultazione pubblica con gli Stakeholder, il Panel ha ritenuto di modificare la terminologia "interventi Psicosociali" in

		"Interventi terapeutici e abilitativi/riabilitativi" aderendo alla terminologia adottata in documenti istituzionali quali le "Linee di indirizzo nazionali per la promozione ed il miglioramento della qualità e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nei Disturbi dello Spettro Autistico" http://www.regioni.it/news/2018/05/14/conferenza-unificata-del-10-05-2018-intesa-sul-documento-recante-aggiornamento- delle-linee-di-indirizzo-per-la-promozione-ed-il-miglioramento-della-qualita-e-dellappropriatezza-degli-interve-561197/, Legge 134 del 18 agosto 2015, Gazzetta Ufficiale, serie generale n 199).
27 AARBA	CRITICA: Non condividiamo: la metodologia di queste linee guida che non considera LG nazionali o internazionali giunte spesso a conclusioni opposte (es. AAP, ESCAP); il raggruppamento confuso dei vari interventi riportato nella Tabella 14 (non sempre corrispondente al testo e agli allegati delle linee guida proposte); Non aver utilizzato articoli successivi ad aprile 2020; I quesiti posti contraddittori e poco comprensibili. Detto questo rispondiamo ai quesiti nei limiti anticipati. Molti bambini con autismo trattati con interventi EIBI raggiungono un funzionamento nella norma [3-5]. La letteratura indica che i risultati menzionati non sono raggiunti con interventi definiti "eclettici" o parziali [6] che invece EIBI utilizza come strumenti nei casi particolari ove sorge la necessità. Gli interventi EIBI sono inoltre efficienti anche dal punto di vista dei costi: viene stimato che se nei Paesi Bassi venissero forniti EIBI su larga scala, valutando l'intera vita della popolazione autistica il risparmio sociale sarebbe tra i 26 e i 43 Miliardi di Euro [10] 3. Sallows, e al. (2005). Intensive behavioral treatment for children with autism: Four-year	Il Panel osserva che lo stakkeholder n.27 ha formulato un commento sovrapponibile allo stakeholder n.19. Si veda quanto risposto al commento n.19.

	outcome and predictors. American journal on mental retardation, 110(6), 417-438. 5. Eikeseth, S., *et al.* (2007). Outcome for children with autism who began intensive behavioral treatment between ages 4 and 7: A comparison controlled study. Beh. modification, 31(3), 264-278. 6. Eikeseth, S., *et al.* (2002). Intensive behavioral treatment at school for 4-to 7-year-old children with autism: A 1-year comparison controlled study. Beh. modification, 26(1), 49-68. 10. Peters-Scheffer, N., *et al.* (2012). Cost comparison of early intensive behavioral intervention and treatment as usual for children with autism spectrum disorder in the Netherlands. Research in developmental disabilities, 33(6), 1763-1772.	

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.

Versione finale delle raccomandazioni

Successivamente al processo di consultazione pubblica e revisione esterna indipendente, il gruppo di lavoro ha apportato alcune modifiche nei testi di commento descrittivi e di chiarimento della Linea Guida. Nel marzo 2023 è stato condotto un aggiornamento della letteratura disponibile.
Tenendo conto di tutti i commenti valutati e delle osservazioni dei revisori esterni, Il Panel ha deciso di integrare la raccomandazione con una nota specifica.

Tutti i membri del Panel e i 3 revisori esterni hanno approvato la formulazione finale della raccomandazione e i testi di accompagnamento.

Raccomandazione finale

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** gli interventi comprensivi comportamentali individuali basati sui principi dell'*Applied Behavior Analysis* (ABA) in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove). **Nota:** Il *Panel* riconosce che le prove esaminate sono relative alla popolazione di bambini fino ai sette anni di età.

FOCALIZZATI SU COMPORTAMENTI SPECIFICI INDIVIDUALI BASATI SUI PRINCIPI DELL'APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS

Quesito

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare interventi individuali focalizzati su comportamenti specifici basati sui principi dell'Applied dell'Applied Behavior Analysis (ABA)?

Protocollo di revisione sistematica

Popolazione

Bambini e adolescenti con ASD

Intervento

1. Discrete Trial Training (DTT)
2. Positive Behavior Support (PBS)
3. Antecedent-based Interventions (ABI)
4. Differential Reinforcement
5. Extinction (EXT)
6. Functional Behavior Assessment (FBA)
7. (Modeling MD)
8. Prompting (PP)
9. Reinforcement (R+)
10. Task Analysis (TA)

Confronto

Nessun trattamento o trattamento standard

Outcome (esiti)

Sintomi core (comunicazione sociale e interazione sociale)
Comportamento
Sintomi core ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi)
Abilità adattive
Abilità cognitive

Abilità di linguaggio
Qualità della vita
Drop-out
Dis-regolazione emotiva (Irritabilità)
Processamento sensoriale
Funzionamento globale
Stress genitori
Intenzionalità comunicativa
Imitazione
Attenzione condivisa
Abilità di linguaggio espressivo
Abilità di linguaggio recettivo
Abilità motorie

Tipi di studi inclusi

Studi controllati randomizzati. La randomizzazione protegge contro le differenze sistematiche tra i gruppi di trattamento che sono contrapposti e permette di valutare la relazione causale tra l'intervento e gli esiti in studio. Descriveremo le evidenze provenienti da revisioni sistematiche di studi non randomizzati.

Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi

È stato effettuato un aggiornamento delle ricerche sistematiche della letteratura fino al marzo 2023, senza limitazioni di lingua. Per la strategia di ricerca per gli effetti desiderabili ed indesiderabili sono stati inoltre ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli identificati attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov). Per l'identificazione di studi riguardanti l'accettabilità, i valori, l'equità, la fattibilità, le risorse economiche degli interventi è stata effettuata la ricerca sistematica della letteratura consultando le banche dati, in combinazione con le strategie sviluppate per l'identificazione degli studi sull'efficacia degli interventi.

Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Library issue 3, 2023) Disegno di studio: RS

#1MeSH descriptor: [Child Development Disorders, Pervasive] explode all trees
#2asperger*
#3(autis* or ASD or ASDs):ti,ab,kw
#4kanner*
#5((pervasiv* NEXT development* NEXT disorder*) OR PDD or PDDs):ti,ab,kw
#6{OR #1-#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):ti,ab,kw
#8(school next age*):ti,ab,kw
#9#7 OR #8
#10applied NEXT behavio* NEXT analy* or ABA
#11Discrete NEXT Trial NEXT Training
#12Discrete NEXT Trial NEXT Instruction
#13(DTT or DTI):ti,ab
#14Positive NEXT Behavior NEXT Support
#15PBS:ti,ab
#16"Antecedent-Based Intervention" or ABI:ti,ab
#17(Extinction or EXT):ti,ab
#18(Functional NEAR/2 Assessment):ti,ab
#19FBA:ti,ab
#20(Modeling or MD):ti,ab
#21(Prompting or PP):ti,ab
#22Reinforc*:ti,ab
#23((Task NEXT Analysis) or TA):ti,ab
#24{OR #10-#23}
#25#6 AND #9 AND #24 with Cochrane Library publication date from Apr 2020 to present, in Cochrane Reviews

The Cochrane Library (Issue 4, 2020) Disegno di studio: RS

#1 MeSH descriptor: [Child Development Disorders, Pervasive] explode all trees
#2 (autis* or ASD or ASDs or PDD or PDDs):ti,ab
#3 (pervasiv* NEXT development* NEXT disorder*):ti,ab,kw
#4 (kanner*):ti,ab,kw
#5 (asperg* not aspergill*):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):ti,ab,kw 270514
#8 (school next age*):ti,ab,kw
#9 #7 or #8
#10 applied NEXT behavio* NEXT analy* or ABA
#11 Discrete NEXT Trial NEXT Training
#12 Discrete NEXT Trial NEXT Instruction

#13 (DTT or DTI):ti,ab
#14 Positive NEXT Behavior NEXT Support
#15 PBS:ti,ab
#16 "Antecedent-Based Intervention" or ABI:ti,ab
#17 (Extinction or EXT):ti,ab
#18 (Functional NEAR/2 Assessment):ti,ab
#19 FBA:ti,ab
#20 (Modeling or MD):ti,ab
#21 (Prompting or PP):ti,ab
#22 Reinforc*:ti,ab
#23 ((Task NEXT Analysis) or TA):ti,ab
#24 {OR #10-#23}
#25 #6 AND #9 AND #24 in Cochrane Reviews

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to April 14, 2020> Disegno di studio: RS

1 *Behavior Therapy/
2 Discrete Trial Training.mp.
3 Discrete Trial Instruction.mp.
4 (DTT or DTI).ti,ab.
5 Positive Behavior Support.mp.
6 PBS.ti,ab.
7 Antecedent-based Intervention*.mp.
8 ABI.ti,ab.
9 (Extinction or EXT).ti,ab.
10 (Functional adj2 Assessment).mp.
11 FBA.ti,ab.
12 (Modeling or MD).ti,ab.
13 (Prompting or PP).ti,ab.
14 Reinforc*.ti,ab.
15 Task Analysis.mp.
16 TA.ti,ab.
17 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16
18 exp Child Development Disorders, Pervasive/
19 (autis* or ASD or ASDs).tw.
20 PDD.tw.
21 pervasive developmental disorder$.tw.
22 kanner$.tw.
23 asperg$.tw.
24 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23
25 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
26 (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. (1834530)
27 (school adj2 age*).ti,ab.
28 25 or 26 or 27
29 17 and 24 and 28
30 meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or
"systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/
31 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf,kw.
32 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf,kw.
33 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3
analy*)).ti,ab,kf,kw.
34 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw.)
35 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.
36 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.
37 (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw.
38 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or biomedical
technology assessment*).mp,hw.
39 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.
40 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
41 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw.
42 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw.
43 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab,kf,kw.
44 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
45 29 and 44

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to March 07, 2023> Disegno di studio: RS

1 *Behavior Therapy/
2 Discrete Trial Training.mp.
3 Discrete Trial Instruction.mp.
4 (DTT or DTI).ti,ab.
5 Positive Behavior Support.mp.
6 PBS.ti,ab.
7 Antecedent-based Intervention*.mp.
8 ABI.ti,ab.
9 (Extinction or EXT).ti,ab.

10 (Functional adj2 Assessment).mp.
11 FBA.ti,ab.
12 (Modeling or MD).ti,ab.
13 (Prompting or PP).ti,ab.
14 Reinforc*.ti,ab.
15 Task Analysis.mp.
16 TA.ti,ab.
17 applied behavio* analy*.ti,ab.
18 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17
19 (autis* or ASD or ASDs).tw.
20 PDD.tw.
21 pervasive developmental disorder$.tw.
22 kanner$.tw.
23 asperg$.tw.
24 19 or 20 or 21 or 22 or 23
25 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
26 (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.
27 (school adj2 age*).ti,ab.
28 25 or 26 or 27
29 18 and 24 and 28
30 meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/
31 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf,kw.
32 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf,kw.
33 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf,kw.
34 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw.
35 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.
36 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.
37 (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw
38 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.
39 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.
40 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
41 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw.
42 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw.
43 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab,kf,kw.

44 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
45 29 and 44
46 limit 45 to yr="2020 -Current"

Embase <1974 to 2020 April 14> Disegno di studio: RS

1 *Behavior Therapy/
2 Discrete Trial Training.mp.
3 Discrete Trial Instruction.mp.
4 (DTT or DTI).ti,ab.
5 Positive Behavior Support.mp.
6 PBS.ti,ab.
7 Antecedent-based Intervention*.mp.
8 ABI.ti,ab.
9 (Extinction or EXT).ti,ab.
10 (Functional adj2 Assessment).mp.
11 FBA.ti,ab.
12 (Modeling or MD).ti,ab.
13 (Prompting or PP).ti,ab.
14 Reinforc*.ti,ab.
15 Task Analysis.mp.
16 TA.ti,ab.
17 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16
18 exp Child Development Disorders, Pervasive/
19 (autis* or ASD or ASDs).tw.
20 PDD.tw.
21 pervasive developmental disorder$.tw.
22 kanner$.tw.
23 asperg$.tw.
24 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23
25 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
26 (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. (2300404)
27 (school adj2 age*).ti,ab.
28 25 or 26 or 27
29 17 and 24 and 28
30 "systematic review"/ or meta analysis/
31 "meta analysis (topic)"/
32 "systematic review (topic)"/

33 biomedical technology assessment/
34 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.
35 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.
36 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab.
37 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.
38 (handsearch* or hand search*).ti,ab.
39 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.
40 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or
technology appraisal*).ti,ab.
41 (meta regression* or metaregression*).ti,ab.
42 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or biomedical
technology assessment*).mp,hw.
43 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.
44 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
45 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.
46 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.
47 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.
48 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
49 29 and 48

Embase <1974 to 2023 March 07> Disegno di studio: RS

1 *Behavior Therapy/
2 Discrete Trial Training.mp.
3 Discrete Trial Instruction.mp.
4 (DTT or DTI).ti,ab.
5 Positive Behavior Support.mp.
6 PBS.ti,ab.
7 Antecedent-based Intervention*.mp.
8 ABI.ti,ab.
9 (Extinction or EXT).ti,ab.
10 (Functional adj2 Assessment).mp.
11 FBA.ti,ab.
12 (Modeling or MD).ti,ab.
13 (Prompting or PP).ti,ab.
14 Reinforc*.ti,ab.

15 Task Analysis.mp.
16 TA.ti,ab.
17 applied behavio* analy*.ti,ab.
18 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17
19 exp Child Development Disorders, Pervasive/
20 (autis* or ASD or ASDs).tw.
21 PDD.tw.
22 pervasive developmental disorder$.tw.
23 kanner$.tw.
24 asperg$.tw.
25 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24
26 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
27 (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.
28 (school adj2 age*).ti,ab.
29 26 or 27 or 28
30 18 and 25 and 29
31 "systematic review"/ or meta analysis/
32 "meta analysis (topic)"/
33 "systematic review (topic)"/
34 biomedical technology assessment/
35 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.
36 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.
37 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab.
38 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.
39 (handsearch* or hand search*).ti,ab.
40 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.
41 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.
42 (meta regression* or metaregression*).ti,ab.
43 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.
44 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.
45 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
46 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.
47 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.

48 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.
49 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
50 30 and 49
51 limit 50 to yr="2020 -Current"

PsycInfo <1806 to April Week 1 2020> Disegno di studio: RS

1 *Behavior Therapy/
2 Discrete Trial Training.mp.
3 Discrete Trial Instruction.mp.
4 (DTT or DTI).ti,ab.
5 Positive Behavior Support.mp.
6 PBS.ti,ab.
7 Antecedent-based Intervention*.mp.
8 ABI.ti,ab.
9 (Extinction or EXT).ti,ab.
10 (Functional adj2 Assessment).mp.
11 FBA.ti,ab.
12 (Modeling or MD).ti,ab.
13 (Prompting or PP).ti,ab.
14 Reinforc*.ti,ab.
15 Task Analysis.mp.
16 TA.ti,ab.
17 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16
18 exp Child Development Disorders, Pervasive/
19 (autis* or ASD or ASDs).tw.
20 PDD.tw.
21 pervasive developmental disorder$.tw.
22 kanner$.tw.
23 asperg$.tw.
24 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23
25 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
26 (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.
27 (school adj2 age*).ti,ab.
28 25 or 26 or 27
29 17 and 24 and 28
30 exp Clinical Trials/

31 (random* or (clinical adj3 trial*) or (reserch adj3 design*) or (evaluat adj3 stud*) or (prospective* adj3
stud*)).tw.
32 ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj3 (blind* or mask*)).tw.
33 30 or 31 or 32
34 (((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or
(meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2
extract*))).ti,ab,id. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab,id. and "Literature Review".md.) or (cinahl
or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or
"web of science").ab. or ("systematic review" or "meta analysis").md.
35 29 and 34

APA PsycInfo <1806 to February Week 4 2023> Disegno di studio: RS

1 *Behavior Therapy/
2 Discrete Trial Training.mp.
3 Discrete Trial Instruction.mp.
4 (DTT or DTI).ti,ab.
5 Positive Behavior Support.mp.
6 PBS.ti,ab.
7 Antecedent-based Intervention*.mp.
8 ABI.ti,ab.
9 (Extinction or EXT).ti,ab.
10 (Functional adj2 Assessment).mp.
11 FBA.ti,ab.
12 (Modeling or MD).ti,ab.
13 (Prompting or PP).ti,ab.
14 Reinforc*.ti,ab.
15 Task Analysis.mp.
16 TA.ti,ab.
17 applied behavio* analy*.ti,ab.
18 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17
19 exp Autism Spectrum Disorders/
20 (autis* or ASD or ASDs).tw.
21 PDD.tw.
22 pervasive developmental disorder$.tw.
23 kanner$.tw.
24 asperg$.tw.
25 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24

26 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
27 (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.
28 (school adj2 age*).ti,ab.
29 26 or 27 or 28
30 18 and 25 and 29
31 (((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*))).ti,ab,id. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab,id. and "Literature Review".md.) or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or "web of science").ab. or ("systematic review" or "meta analysis").md.
32 30 and 31
33 limit 32 to yr="2020 -Current"

The Cochrane Library (CENTRAL) issue 4, 2020 Disegno di studio: RCT

#1 MeSH descriptor: [Child Development Disorders, Pervasive] explode all trees 1
#2 (autis* or ASD or ASDs or PDD or PDDs):ti,ab
#3 (pervasiv* NEXT development* NEXT disorder*):ti,ab,kw
#4 (kanner*):ti,ab,kw
#5 (asperg* not aspergill*):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):ti,ab,kw 270514
#8 (school next age*):ti,ab,kw
#9 #7 or #8
#10 applied NEXT behavio* NEXT analy* or ABA
#11 Discrete NEXT Trial NEXT Training
#12 Discrete NEXT Trial NEXT Instruction
#13 (DTT or DTI):ti,ab
#14 Positive NEXT Behavior NEXT Support
#15 PBS:ti,ab
#16 "Antecedent-Based Intervention" or ABI:ti,ab
#17 (Extinction or EXT):ti,ab
#18 (Functional NEAR/2 Assessment):ti,ab
#19 FBA:ti,ab

#20 (Modeling or MD):ti,ab
#21 (Prompting or PP):ti,ab
#22 Reinforc*:ti,ab
#23 ((Task NEXT Analysis) or TA):ti,ab
#24 {OR #10-#23}
#25 #6 AND #9 AND #24 in Trials

CENTRAL (Cochrane Library issue 3, 2023) Disegno di studio: RCT

#1MeSH descriptor: [Child Development Disorders, Pervasive] explode all trees
#2asperger*
#3(autis* or ASD or ASDs):ti,ab,kw
#4kanner*
#5((pervasiv* NEXT development* NEXT disorder*) OR PDD or PDDs):ti,ab,kw
#6{OR #1-#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):ti,ab,kw
#8(school next age*):ti,ab,kw
#9#7 OR #8
#10applied NEXT behavio* NEXT analy* or ABA
#11Discrete NEXT Trial NEXT Training
#12Discrete NEXT Trial NEXT Instruction
#13(DTT or DTI):ti,ab
#14Positive NEXT Behavior NEXT Support
#15PBS:ti,ab
#16"Antecedent-Based Intervention" or ABI:ti,ab
#17(Extinction or EXT):ti,ab
#18(Functional NEAR/2 Assessment):ti,ab
#19FBA:ti,ab
#20(Modeling or MD):ti,ab
#21(Prompting or PP):ti,ab
#22Reinforc*:ti,ab
#23((Task NEXT Analysis) or TA):ti,ab
#24{OR #10-#23}
#25#6 AND #9 AND #24 with Publication Year from 2020 to present, in Trials

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to April 14, 2020> Disegno di studio: RCT

1 *Behavior Therapy/
2 Discrete Trial Training.mp.
3 Discrete Trial Instruction.mp.
4 (DTT or DTI).ti,ab.

5 Positive Behavior Support.mp.
6 PBS.ti,ab.
7 Antecedent-based Intervention*.mp.
8 ABI.ti,ab.
9 (Extinction or EXT).ti,ab.
10 (Functional adj2 Assessment).mp.
11 FBA.ti,ab.
12 (Modeling or MD).ti,ab.
13 (Prompting or PP).ti,ab.
14 Reinforc*.ti,ab.
15 Task Analysis.mp.
16 TA.ti,ab.
17 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16
18 exp Child Development Disorders, Pervasive/
19 (autis* or ASD or ASDs).tw.
20 PDD.tw.
21 pervasive developmental disorder$.tw.
22 kanner$.tw.
23 asperg$.tw.
24 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23
25 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
26 (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.
27 (school adj2 age*).ti,ab.
28 25 or 26 or 27
29 17 and 24 and 28
30 randomized controlled trial.pt.
31 controlled clinical trial.pt.
32 random*.ab.
33 placebo.ab.
34 clinical trials as topic.sh.
35 random allocation.sh.
36 trial.ti.
37 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36
38 exp animals/ not humans.sh.
39 37 not 38
40 29 and 39

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to March 07, 2023> Disegno di studio: RCT

1 *Behavior Therapy
2 Discrete Trial Training.mp.
3 Discrete Trial Instruction.mp.
4 (DTT or DTI).ti,ab.
5 Positive Behavior Support.mp.
6 PBS.ti,ab.
7 Antecedent-based Intervention*.mp.
8 ABI.ti,ab.
9 (Extinction or EXT).ti,ab.
10 (Functional adj2 Assessment).mp.
11 FBA.ti,ab.
12 (Modeling or MD).ti,ab.
13 (Prompting or PP).ti,ab.
14 Reinforc*.ti,ab.
15 Task Analysis.mp.
16 TA.ti,ab.
17 applied behavio* analy*.ti,ab.
18 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17
19 (autis* or ASD or ASDs).tw.
20 PDD.tw.
21 pervasive developmental disorder$.tw.
22 kanner$.tw.
23 asperg$.tw.
24 19 or 20 or 21 or 22 or 23
25 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
26 (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.
27 (school adj2 age*).ti,ab.
28 25 or 26 or 27
29 18 and 24 and 28
30 randomized controlled trial.pt.
31 controlled clinical trial.pt.
32 random*.ab.
33 placebo.ab.
34 clinical trials as topic.sh.
35 random allocation.sh.
36 trial.ti.
37 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36
38 exp animals/ not humans.sh.
39 37 not 38

40 29 and 39
41 limit 40 to yr="2020 -Current"

Embase <1974 to 2020 April 14> Disegno di studio: RCT

1 *Behavior Therapy/
2 Discrete Trial Training.mp.
3 Discrete Trial Instruction.mp.
4 (DTT or DTI).ti,ab.
5 Positive Behavior Support.mp
6 PBS.ti,ab.
7 Antecedent-based Intervention*.mp.
8 ABI.ti,ab.
9 (Extinction or EXT).ti,ab.
10 (Functional adj2 Assessment).mp.
11 FBA.ti,ab.
12 (Modeling or MD).ti,ab.
13 (Prompting or PP).ti,ab.
14 Reinforc*.ti,ab.
15 Task Analysis.mp.
16 TA.ti,ab.
17 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16
18 exp Child Development Disorders, Pervasive/
19 (autis* or ASD or ASDs).tw.
20 PDD.tw.
21 pervasive developmental disorder$.tw.
22 kanner$.tw.
23 asperg$.tw.
24 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23
25 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
26 (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.
27 (school adj2 age*).ti,ab.
28 25 or 26 or 27
29 17 and 24 and 28
30 Clinical-Trial/ or Randomized-Controlled-Trial/ or Randomization/ or Single-Blind-Procedure/ or
Double-Blind-Procedure/ or Crossover-Procedure/ or Prospective-Study/ or Placebo/
31 (((clinical or control or controlled) adj (study or trial)) or ((single or double or triple) adj (blind$3 or

mask$3)) or (random$ adj (assign$ or allocat$ or group or grouped or patients or study or trial or
distribut$)) or (crossover adj (design or study or trial)) or placebo or placebos).ti,ab. (1083662)
32 30 or 31
33 29 and 32

Embase <1974 to 2023 March 07> Disegno di studio: RCT

1 *Behavior Therapy/
2 Discrete Trial Training.mp.
3 Discrete Trial Instruction.mp.
4 (DTT or DTI).ti,ab.
5 Positive Behavior Support.mp.
6 PBS.ti,ab.
7 Antecedent-based Intervention*.mp.
8 ABI.ti,ab.
9 (Extinction or EXT).ti,ab.
10 (Functional adj2 Assessment).mp.
11 FBA.ti,ab.
12 (Modeling or MD).ti,ab.
13 (Prompting or PP).ti,ab.
14 Reinforc*.ti,ab.
15 Task Analysis.mp.
16 TA.ti,ab.
17 applied behavio* analy*.ti,ab.
18 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17
19 exp Child Development Disorders, Pervasive/
20 (autis* or ASD or ASDs).tw.
21 PDD.tw.
22 pervasive developmental disorder$.tw.
23 kanner$.tw.
24 asperg$.tw.
25 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24
26 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
27 (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.
28 (school adj2 age*).ti,ab.
29 26 or 27 or 28
30 18 and 25 and 29

31 Clinical-Trial/ or Randomized-Controlled-Trial/ or Randomization/ or Single-Blind-Procedure/ or Double-Blind-Procedure/ or Crossover-Procedure/ or Prospective-Study/ or Placebo/
32 (((clinical or control or controlled) adj (study or trial)) or ((single or double or triple) adj (blind$3 or mask$3)) or (random$ adj (assign$ or allocat$ or group or grouped or patients or study or trial or distribut$)) or (crossover adj (design or study or trial)) or placebo or placebos).ti,ab.
33 31 or 32
34 30 and 33
35 limit 34 to yr="2020 -Current"

PsycInfo <1806 to April Week 1 2020> Disegno di studio: RCT

1 *Behavior Therapy/
2 Discrete Trial Training.mp.
3 Discrete Trial Instruction.mp.
4 (DTT or DTI).ti,ab.
5 Positive Behavior Support.mp.
6 PBS.ti,ab. (
7 Antecedent-based Intervention*.mp.
8 ABI.ti,ab.
9 (Extinction or EXT).ti,ab.
10 (Functional adj2 Assessment).mp.
11 FBA.ti,ab.
12 (Modeling or MD).ti,ab.
13 (Prompting or PP).ti,ab.
14 Reinforc*.ti,ab.
15 Task Analysis.mp.
16 TA.ti,ab.
17 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16
18 exp Child Development Disorders, Pervasive/
19 (autis* or ASD or ASDs).tw.
20 PDD.tw.
21 pervasive developmental disorder$.tw.
22 kanner$.tw.
23 asperg$.tw.
24 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23
25 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
26 (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.

27 (school adj2 age*).ti,ab.
28 25 or 26 or 27
29 17 and 24 and 28
30 exp Clinical Trials/
31 (random* or (clinical adj3 trial*) or (reserch adj3 design*) or (evaluat adj3 stud*) or (prospective* adj3
stud*)).tw.
32 ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj3 (blind* or mask*)).tw.
33 30 or 31 or 32
34 29 and 33

APA PsycInfo <1806 to February Week 4 2023> Disegno di studio: RCT

1 *Behavior Therapy/
2 Discrete Trial Training.mp.
3 Discrete Trial Instruction.mp.
4 (DTT or DTI).ti,ab.
5 Positive Behavior Support.mp.
6 PBS.ti,ab.
7 Antecedent-based Intervention*.mp.
8 ABI.ti,ab.
9 (Extinction or EXT).ti,ab.
10 (Functional adj2 Assessment).mp.
11 FBA.ti,ab.
12 (Modeling or MD).ti,ab.
13 (Prompting or PP).ti,ab.
14 Reinforc*.ti,ab.
15 Task Analysis.mp.
16 TA.ti,ab.
17 applied behavio* analy*.ti,ab.
18 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17
19 exp Autism Spectrum Disorders/
20 (autis* or ASD or ASDs).tw.
21 PDD.tw.
22 pervasive developmental disorder$.tw.
23 kanner$.tw.
24 asperg$.tw.
25 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24
26 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
27 (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.

28 (school adj2 age*).ti,ab.
29 26 or 27 or 28
30 exp Clinical Trials/
31 (random* or (clinical adj3 trial*) or (reserch adj3 design*) or (evaluat adj3 stud*) or (prospective* adj3 stud*)).tw.
32 ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj3 (blind* or mask*)).tw.
33 30 or 31 or 32
34 18 and 25 and 29 and 33
35 limit 34 to yr="2020 -Current"

Social Science Citation Index Web of Science Disegno di studio: RCT

Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years
#13 #12 AND #11 AND #10 AND #9
# 12 #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1
# 11 TS= clinical trial* OR TS=research design OR TS=comparative stud* OR TS=evaluation stud* OR
TS=controlled trial* OR TS=follow-up stud* OR TS=prospective stud* OR TS=random* OR TS=placebo* OR
TS=(single blind*) OR TS=(double blind*)
# 10 TS=(baby or babies or infant* or toddler* or child* or pre-school* or preschool* or boy* or girl*)
# 9 TI=(autis* or asperger* or ASD or ASDs or Pervasive development* disorder* or PDD or PDDs or
Kanner*)
8 TS= ("Task Analysis")
7 TI=(Prompting)
6 TI=(Modeling)
5 TI=(Extinction)
4 TS= ("Differential Reinforcement ")
3 TS= ("Antecedent-Based Intervention")
2 TS= ("Positive Behavior Support ")
1 TS=("Discrete Trial")

Web of Science - Timespan: 2020-01-01 to 2020-03-07 Disegno di studio: RCT-

1: TS=("Discrete Trial") OR TS= ("Positive Behavior Support ") OR TS= ("Antecedent-Based Intervention") OR TS= ("Differential Reinforcement ") OR TI=(Extinction) OR TI=(Modeling) OR TI=(Prompting) OR TS= ("Task Analysis")
2: TI=(autis* or asperger* or ASD or ASDs or Pervasive development* disorder* or PDD or PDDs or
Kanner*)
3: TS=(baby or babies or infant* or toddler* or child* or pre-school* or preschool* or boy* or girl*)

4: TS= clinical trial* OR TS=research design OR TS=comparative stud* OR TS=evaluation stud* OR
TS=controlled trial* OR TS=follow-up stud* OR TS=prospective stud* OR TS=random* OR TS=placebo* OR TS=(single blind*) OR TS=(double blind*)
5: TS= clinical trial* OR TS=research design OR TS=comparative stud* OR TS=evaluation stud* OR
TS=controlled trial* OR TS=follow-up stud* OR TS=prospective stud* OR TS=random* OR TS=placebo* OR TS=(single blind*) OR TS=(double blind*)
6: #5 AND #4 AND #3 AND #2 AND #1

Processo di selezione degli studi di efficacia e sicurezza

Prisma flow diagram 2020

Update 2023
Previous studies
Identification of new studies via databases and registers
Identification of new studies via other methods
Identification
Screening
Included
Studies included in previous version of review (n = 3 full text)
Records identified from database and registers (n = 633)
Records removed *before screening*: Duplicate records removed (n = 221+ 51)
Records identified from citation seraching (n = 14)
Records screened (n = 391)
Records excluded for title and abstract (n = 377)
Reports assessed for eligibility (n = 18)
Reports excluded with reasons*(n=18)
Reports assessed for eligibility (n = 14)
Reports excluded with reasons* (n=12)
New studies included in quantitative review (n = 2)
*Si veda la Tabella "Referenze escluse nel processo di aggiornamento".
Total studies included in review (n = 5)

Tabella. Referenze escluse nel processo di aggiornamento

Nota: Nella tabella che segue sono stati riportati anche gli articoli che il gruppo di revisione sistematica ha comunque descritto narrativamente all'interno del testo delle LG. Questi articoli sono indicati con il simbolo "#".

	Referenza			Motivo di esclusione
	Titolo	Anno	Autori	
#	**Using the Prevent-Teach-Reinforce model to reduce challenging behaviors in children with autism spectrum disorder in home settings: a feasibility study**	**2021**	**Argumedes *et al.***	**Il Gruppo di revisione sistematica, per essere consistente con quanto fatto in precedenza, ha condiviso di procedere ad una narrazione descrittiva dello studio.**
	Teaching Imitation to Young Children with Autism Spectrum Disorder Using Discrete Trial Training and Contingent Imitation	2022	Bravo *et al.*	Wrong study design or wrong comparison
	Behavioral Intervention for Social Challenges in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis	2021	Darling *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Applied Behavior Analysis in Children and Youth with Autism Spectrum Disorders: A Scoping Review	2022	Gitimoghaddam *et al.*	Revisione sistematica valutata come possibile fonte di studi.
	Evidence-Based Practices for Children, Youth, and Young Adults with Autism: Third Generation Review	2021	Hume *et al.*	Articioli pubblicati tra 1990 e 2017
	Examining the use of verbal operant in ABA therapy to improve verbal behavior among children with autism spectrum disorder	2020	Kang *et al.*	Tesi di dottorato. Testo incompleto per la verifica dei metodi.
	A systematic review of applied behavior analytic interventions for children with autism in Mainland China	2020	Liao *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Home-based early behavioral interventions for young children with autism spectrum disorder	2022	Lim *et al.*	Commento
	The University of California at Los Angeles-Young Autism	2022	Nicolosi *et al.*	Valutata. Non consiste in una revisione sistematica della letteratura. È una sorta di

	Project: A systematic review of replication studies			scoping review narrativa perchè include sia altre revisioni che studi primari di diverso tipo. Solo la ricerca su diverse banche dati è sistematica.
	Interventions based on early intensive applied behaviour analysis for autistic children: a systematic review and cost-effectiveness analysis	2020	Rodgers *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Intensive behavioural interventions based on applied behaviour analysis for young children with autism: An international collaborative individual participant data meta-analysis	2021	Rodgers *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Addressing Challenging Behavior During Hospitalizations for Children with Autism: a Pilot Applied Behavior Analysis Randomized Controlled Trial	2020	Sanders *et al.*	Già incluso in LG
	Interventions supporting health-related routines for children with intellectual and developmental disabilities: A systematic literature review	**2022**	**St. Joseph *et al.#***	**Il Gruppo di revisione sistematica, per essere consistente con quanto fatto in precedenza, ha condiviso di procedere ad una narrazione descrittiva dello studio.**
	Restricted and repetitive patterns of behavior and interests in children with autism spectrum disorder: A systematic review of behavioral interventions	2021	Wei *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Early behavioral interventions for children and adolescents with autism spectrum disorder in routine clinical care: A systematic review and meta-analysis	2022	Wergeland *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Interaction of Treatment Intensity and Autism Severity on Frequency and Maturity of Spontaneous Communication in Toddlers with Autism Spectrum Disorder	2020	Yoder *et al.*	Wrong study design or wrong comparison

	Efficacy of Interventions Based on Applied Behavior Analysis for Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis	2020	Yu *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Effect of the TEACCH program on the rehabilitation of preschool children with autistic spectrum disorder: a randomized controlled trial	2021	Zeng *et al.*	Wrong study design or wrong comparison
	Comparison of discrete trial teaching and the verbal behavior approach in early learners with autism in a school setting	2021	Chan *et al.*	Wrong study design or wrong comparison
	Evaluating discrete trial teaching with instructive feedback delivered in a dyad arrangement via telehealth	2020	Ferguson *et al.*	Wrong study design or wrong comparison
	A preliminary evaluation of conventional and progressive approaches of discrete trial teaching for teaching tact relations with children diagnosed with autism	2022	Milne *et al.*	Wrong study design or wrong comparison
	A Multisite Randomized Controlled Trial Comparing the Effects of Intervention Intensity and Intervention Style on Outcomes for Young Children With Autism	2021	Rogers *et al.*	Wrong study design or wrong comparison
	Implementation of a Parent-Mediated Discrete Trial Teaching Intervention for Children with Autism Spectrum Disorder	2022	Stone-Heaberlin *et al.*	Wrong study design or wrong comparison
	A preliminary investigation of fixed and repetitive models during object imitation training	2020	Deshais *et al.*	Wrong study design or wrong comparison
	Comparison of Traditional and Embedded DTT on Problem Behavior and Responding to Instructional Targets	2019	Haq *et al.*	Wrong study design or wrong comparison
	Multi-component communication intervention for children with autism: a randomized controlled trial	2020	Hampton *et al.*	Wrong intervention
	Training Individuals to Implement Discrete Trials with Fidelity: A Meta-Analysis	2022	Fingerhut *et al.*	Valutata come fonte di studi

#	A review of video modeling to teach STEM to students with autism and intellectual disability	2020	Wright et al.#	Il Gruppo di revisione sistematica, per essere consistente con quanto fatto in precedenza, ha condiviso di procedere ad una narrazione descrittiva della revisione
#	A randomized controlled trial of functional communication training via telehealth for young children with autism spectrum disorder	2020	Lindgren et al.#	Il Gruppo di revisione sistematica, per essere consistente con quanto fatto in precedenza, ha condiviso di procedere ad una narrazione descrittiva dello studio
#	A Randomized Trial of Direct Instruction Language for Learning in Children With Autism Spectrum Disorder	2022	Schaill et al., #	Il Gruppo di revisione sistematica, per essere consistente con quanto fatto in precedenza, ha condiviso di procedere ad una narrazione descrittiva dello studio

Evidence to Decision Framework

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare Interventi focalizzati su comportamenti specifici individuali basati sui principi dell'Applied behavior analysis (ABA)?	
POPOLAZIONE:	bambini e adolescenti con ASD
INTERVENTO:	Interventi focalizzati su comportamenti specifici individuali basati sui principi dell'Applied behavior analysis (ABA) _ ABA focalizzato individuale
CONFRONTO:	nessun intervento o treatment as usual
ESITI PRINCIPALI:	Sintomi core-Comunicazione/Interazione sociale; Comportamento; Sintomi core-pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi; Funzionamento globale; Imitazione; Abilitá di linguaggio espressivo; Dis-regolazione emotiva (Irritabilitá); Ritenzione in trattamento;
SETTING:	Ambulatoriale ed ospedaliero
PROSPETTIVA:	Servizio Sanitario Nazionale
BACKGROUND:	Linee Guida ISS sulla diagnosi e trattamento di bambini ed adolescenti con ASD
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Arduino Maurizio, Bellosio Cristina, Biasci Sandra, Buono Serafino, Cappa Corrado, Cordò Concetta, Di Tommaso Emanuela, Duff Clelia Maria, Massagli Angelo, Molteni Massimo, Nardocci Francesco, Reali Laura, Schünemann Holger, Tancredi Raffaella, Valeri Giovanni, Venturini Lorella, Zuddas Alessandro, Felici Claudia. Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: nessuno. Membri assenti: Bellosio Cristina, Nardocci Francesco Tutti i membri hanno approvato la formulazione del testo della raccomandazione sottoposta a consultazione pubblica, revisione esterna e la formulazione finale del testo della raccomandazione

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente	Si veda **Premessa** e **Interventi focalizzati su comportamenti specifici individuali basati sui principi dell'Applied Behavioral**	

no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	**Analysis** della sezione **INTERVENTI TERAPEUTICI RIABILITATIVI/ABILITATIVI** della Linea Guida	
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Irrilevanti ● Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non lo so	Si veda **Appendice A**	Il Panel ha ampiamente discusso gli effetti desiderabili e conclude segnalando che i partecipanti sono numericamente poco rappresentati e presentano diverse fasce di età. Il Panel ha ampiamente discusso se escludere Sanders 2020 (perché fornisce informazioni da contesto ospedaliero in acuto-non fattibile). Durante la riunione è stata effettuata una valutazione degli effetti anche escludendo lo studio Sanders 2020 (sono state osservate lievi differenze in effect size ed aumento dell'inconsistenza).
Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non lo so	Si veda **Appendice A**	

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	La qualità delle prove è stata abbassata principalmente per imprecisione, dato il basso numero di partecipanti nel trial, per rischi di distorsione rispetto alla cecità sia dei partecipanti che dei ricercatori/clinici (performance bias) e dei valutatori (detection bias). Complessivamente la qualità delle prove è molto bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa).	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importante incertezza o variabilità ● Probabilmente importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità	Dalla ricerca di letteratura sono stati individuati due studi (McConachie *et al.* 2015; McConachie *et al.* 2018) che riportano i risultati di un progetto (il progetto MeASURe) che aveva i seguenti obiettivi: a. Identificare ed esaminare gli strumenti utilizzati per la valutazione degli esiti in bambini con ASD b. Identificare quali esiti sono importanti per i genitori di bambini con ASD per il monitoraggio dei progressi nel tempo. Per rispondere a questi due obiettivi il progetto prevedeva: 1) una revisione della letteratura qualitativa, usando le banche dati MEDLINE, CINAHL e PsycINFO (fino a dicembre 2012); 2) una consultazione - tramite gruppi e via e-mail – con le famiglie di bambini ed adolescenti con disturbo dello spettro autistico; 3) un sondaggio attraverso reti di professionisti della salute, dell'istruzione e ricercatori per esplorare quali esiti sono più spesso misurati dai professionisti della prima infanzia nel monitorare i progressi dei bambini. <u>Risultati</u>	

È stata riscontrata una notevole differenza tra gli esiti valutati importanti dai genitori e gli esiti più frequentemente misurati da clinici ed educatori. L'esperienza dei genitori con i loro figli li portano a enfatizzare risultati come il benessere emotivo dei bambini ed il loro funzionamento all'interno del nucleo famigliare. I clinici e gli educatori hanno riconosciuto di essere portati a misurare, invece, ciò per cui hanno gli strumenti. Inoltre, hanno riconosciuto che la loro pratica è influenzata da un'enfasi sulle

Esito	Punteggio
Felicità	1
Ansia	2
Disagio se si viene toccati, ipersensibilità a luci o rumori troppo forti	3,5
Auto stima	3,5
Angoscia	5
Comprensione di immagini e risoluzione di problemi utilizzando il ragionamento visivo	7
Relazioni con fratelli e sorelle	7
Stress genitoriale (insonnia, sintomi fisici)	7
Aggressività	10
Insonnia notturna	10
Esclusione sociale	10

caratteristiche dei sintomi core che definiscono lo spettro del disturbo autistico e sui disturbi del comportamento; quindi, sono più portati a pensare come il bambino agisce sull'ambiente piuttosto che vedere come il bambino è influenzato dall' ambiente.

Bibliografia

- McConachie H, Parr JR, Glod M, Hanratty J, Livingstone N, Oono IP, Robalino S, Baird G, Beresford B, Charman T, Garland D, Green J, Gringras P, Jones G, Law J, Le Couteur AS, Macdonald G, McColl EM, Morris C, Rodgers J, Simonoff E, Terwee CB, Williams K. Systematic review of tools to measure outcomes for young children with autism spectrum disorder. *Health Technol Assess*. 2015 Jun;19(41):1-506
- McConachie H, Livingstone N, Morris C, Beresford B, Le Couteur A, Gringras P, Garland D, Jones G, Macdonald G, Williams K, Parr JR. Parents Suggest Which Indicators of Progress and Outcomes Should be Measured in Young

	Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018 Apr;48(4):1041-1051	

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so	Per i dettagli sugli effetti si veda il testo della Linea Guida	

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Costi molto elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non so	Si veda report analisi economica	Il Panel ha ampiamente discusso la questione relativa ai costi e non ha raggiunto un accordo. Pertanto, viene effettuato un voto con il seguente risultato: moderati: 9 elevati: 6 1 astenuto

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Si veda report analisi economica	

Costo efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso	Si veda report analisi economica	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ● Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non lo so	La valutazione effettuata con l'aggiornamento del marzo 2023 non ha individuato ulteriori informazioni rispetto a quanto già reperito con la ricerca sistematica della letteratura condotta su OVID/Medline, Embase, PsycINFO, Web of Science, aggiornata al 14 agosto 2020 e senza limitazioni di anno o di disegno di studio e da una ricerca manuale. Erano state intercettate 1151 citazioni. Delle 753 citazioni rimaste dopo l'eliminazione dei duplicati, 40 studi sono stati valutati in full-text per cercare informazioni sula equita' di Interventi focalizzati individuali basati sui principi dell'Applied behavior analysis (ABA). Sono stati inclusi 2 studi (Fisher *et al.*, 2014; St. Peter *et al.*, 2014). L'implementazione degli interventi focalizzati individuali basati sui principi ABA comporta una spesa sanitaria notevole in termini di costi diretti ed indiretti. Lo svolgimento di terapie altamente	

	specialistiche quali l'ABA è confinato a quei luoghi dove la formazione è maggiore. In futuro, la formazione multimediale da parte dei tecnici e dei genitori potrebbe aumentare l'equità: Fisher e collaboratori (Fisher *et al.*, 2014) randomizzavano, in un RCT, 8 tecnici ad un programma di formazione virtuale o ad una lista di attesa. Il programma di formazione consisteva in 17 moduli multimediali su strategie relative all'applicazione dell'ABA. I risultati preliminari di questo lavoro suggeriscono che questo programma di formazione virtuale era efficace, conveniente e socialmente accettabile e aveva il potenziale per estendere l'accesso ai servizi ABA alle famiglie nelle zone rurali e in altre aree o popolazioni scarsamente servite. St. Peter e collaboratori (St. Peter *et al.*, 2014), lo scopo di questo studio quasi randomizzato era di confrontare l'aderenza al trattamento dei genitori durante il teleconsulto video o scritto progettato per insegnare a 32 genitori (16 per gruppo) di bambini con ASD ad implementare il DTI. I genitori che vivono in zone rurali possono avere difficoltà ad accedere alla formazione DTI di persona a causa delle scarse infrastrutture statali e della carenza di formatori. Questa mancanza di accesso fisico ai servizi ABA costituisce una barriera significativa per il successo dei bambini. Lo studio riportava che ogni mese i genitori del gruppo video erano più aderenti dei genitori del gruppo scrittura. La percentuale media di genitori aderenti nel gruppo di video era del 57,61% (range, dal 38,46 al 71,43%), rispetto al 20,87% (range, dal 9,09 al 40,00%) dei genitori nel gruppo scrittura. **Bibliografia** • Fisher WW, Luczynski KC, Hood SA, Lesser AD, Machado MA, Piazza CC. Preliminary findings of a randomized clinical trial of a virtual training program for applied behavior analysis technicians. Research in Autism Spectrum Disorders; 2014;8(9): 1044-1054. • St. Peter CC, Brunson LY, Cook JE, Subramaniam S, Larson NA, Clingan MP, Susannah G. Adherence to discrete-trial instruction procedures by rural parents of children with autism. Behavioral Interventions. 2014;29(3).	

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non lo so	La valutazione effettuata con l'aggiornamento del marzo 2023 non ha individuato ulteriori informazioni rispetto a quanto già reperito con la ricerca sistematica della letteratura condotta su OVID/Medline, Embase, PsycINFO, Web of Science, aggiornata al 14 agosto 2020 e senza limitazioni di anno o di disegno di studio e da una ricerca manuale. Erano state intercettate 1151 citazioni.	

	Delle 75 citazioni rimaste dopo l'eliminazione dei duplicati, 40 studi sono stati valutati in full-text per cercare informazioni sull'accettabilità di Interventi focalizzati individuali basati sui principi dell'Applied behavior analysis (ABA). Sono stati inclusi 6 studi (Cardinal *et al.*, 2017; Fisher *et al.*, 2020; Grey *et al.*, 2005; O'Guin & Dalawna, 2011 2011; Radley *et al.*, 2015; Unlu& Diken, 2018). Inoltre, anche uno degli studi RCT incluso nella revisione di efficacia (Sanders *et al.*, 2020) riportava dati relativi all'accettabilità. L'accettabilità dell'intervento sembra buona per i tecnici, professionisti ed insegnanti, come anche per i genitori e per i bambini: **ACCETTABILITÀ PER I TECNICI, PROFESSIONISTI E INSEGNANTI** Cardinal e collaboratori (Cardinal *et al.*, 2017) valutava l'utilizzo della tecnologia di video-modeling in 4 studenti con ASD e 4 paraprofessionisti per aumentare la fedeltà e l'accettabilità nell'erogazione della tecnica DTT. I paraprofessionisti erano d'accordo o fortemente d'accordo con tutti gli item del Behavior Intervention Rating Scale (BIRS), una misura della percezione dell'accettabilità e dell'efficacia del trattamento. Su una scala Likert da 1 a 6, con 6 "fortemente d'accordo", il punteggio medio su tutti gli item era 5,6 (ds = 0,6). Lo studio riportava dunque che l'intervento era accettabile, equo e generalizzabile per una varietà di studenti, senza effetti negativi apparenti. Fisher e collaboratori (Fisher *et al.*, 2020) randomizzavano, in un RCT, 8 tecnici ad un programma di formazione virtuale o ad una lista di attesa. Il programma di formazione consisteva in 17 moduli multimediali su strategie relative all'applicazione dell'ABA. La valutazione di soddisfazione media rispetto alla tecnologia web-based era di 5,4 per il contenuto la media era di 6,8 con un'alta soddisfazione espressa per tutti gli aspetti del contenuto. La valutazione di soddisfazione media per le interazioni con il ricercatore (consulente comportamentale) era di 6,9 e la valutazione media per la soddisfazione complessiva della formazione era di 7,0. Tutti i tecnici indicavano che l'avrebbero raccomandata ad altri. Grey e collaboratori (Grey *et al.*, 2005) valutava in uno studio osservazionale l'efficacia della formazione ABA degli insegnanti. In 7 mesi, 11 insegnanti svolgevano 90 ore di istruzione in classe e supervisione ABA. Ogni insegnante conduceva una valutazione funzionale completa e progettava un piano di supporto comportamentale mirato a un comportamento target per un bambino con un ASD, quali aggressività, non-compliance e specifiche abilità educative. Le esperienze del corso erano valutate con 12 domande con scala Likert da 1 a 5 (1 "meno del previsto" e 5 "maggiore del previsto") e a risposta aperta. Gli insegnanti concordavano che la qualità del programma di formazione era superiore alle loro aspettative (M = 3,5, DS = 1,7). In particolare, trovavano che la qualità delle lezioni era molto alta (M = 4,5, DS =	

	0,6), la chiarezza delle sessioni di insegnamento era altrettanto alta (M = 4,5, SD = 0,7). Concordavano che la formazione ricevuta avrebbe influenzato la loro pratica professionale (M = 4,7, SD = 0,5), che i futuri studenti ne avrebbero beneficiato (media = 4,6, SD = 0,5) e ritenevano che la loro conoscenza dell'ABA si fosse ampliata significativamente (media = 4,8, SD = 0,4). Tuttavia, gli insegnanti non erano sicuri che il numero di sessioni di supervisione fosse sufficiente (media = 2,8, SD = 1,6). O'Guin & Dalawna (O'Guin & Dalawna, 2011) indagava la formazione di paraprofessionisti addestrati a implementare procedure di DTT nelle scuole a complemento dei servizi linguistici esistenti che i bambini possono ricevere a scuola. Ai paraprofessionisti e agli insegnanti era stato chiesto di completare una valutazione su una scala Likert a 6 punti per quanto riguarda la loro percezione dell'accettabilità del processo di formazione di DTT. La misura era adattata dalla Behavior Intervention Rating Scale (BIRS) originale. I punteggi dei cinque paraprofessionisti e dei due insegnanti variavano da 1 "Fortemente in disaccordo" a 6 "Fortemente d'accordo" con una media complessiva di 5,69. Lo studio di Sanders e collaboratori (Sanders *et al.*, 2020), RCT descritto precedentemente per i dati sull'efficacia, riportava che i medici e lo staff valutavano l'intervento in modo molto positivo: la percezione di un uso ridotto di restrizioni chimiche/manuali in entrambi i trattamenti (100% nel braccio di intervento e 75% nel controllo, p = 0,067), il 78% dei medici che valutavano i partecipanti al braccio di intervento riferivano che il miglioramento dei comportamenti aggressivi/non sicuri era "assolutamente" dovuto al coinvolgimento del team ABA e il 94% riferiva che il miglioramento era almeno "in qualche modo" dovuto al team ABA. I rapporti relativi ai benefici percepiti dell'intervento sulla durata e sulle caratteristiche del ricovero non differivano in modo significativo tra i trattamenti, tuttavia, l'80% del personale del braccio di intervento che completava il questionario raccomandava l'intervento. **ACCETTABILITÀ PER I GENITORI** Grey e collaboratori (Grey *et al.*, 2005) valutavano in uno studio osservazionale l'efficacia della formazione ABA degli insegnanti. In 7 mesi, 11 insegnanti svolgevano 90 ore di istruzione in classe e supervisione. I genitori erano intervistati per determinare le loro percezioni sugli effetti del piano di intervento dell'insegnante con uno strumento composto da 17 domande con risposte su una scala Likert e con risposte sì/no. Tutti i genitori notavano un cambiamento benefico nel comportamento del loro bambino da quando i rispettivi insegnanti avevano iniziato ad utilizzare i metodi ABA. I genitori riferivano di essere favorevoli all'uso dei metodi ABA (media = 3,6, SD = 0,8, da "1 concordano fortemente" a "5 fortemente in disaccordo") ed erano più soddisfstti della classe rispetto a prima che l'insegnante frequentasse il corso (media = 4,6, SD = 0,5).	

	Lo studio di Sanders e collaboratori (Sanders *et al.*, 2020), RCT descritto precedentemente per i dati sull'efficacia, riportava che i rapporti delle famiglie relativi ai benefici percepiti dell'intervento sulla durata e sulle caratteristiche del ricovero non differivano in modo significativo tra i due gruppi. Ciononostante, il 100% delle famiglie del braccio di intervento tra coloro che completavano il questionario raccomandava l'intervento. Unlu & Diken (Unlu & Diken, 2018) valutavano in uno studio osservazionale l'efficacia di un programma di formazione familiare sviluppato per migliorare le competenze dei genitori (14 madri e 14 padri) nell'implementazione di un intervento DTT. Il questionario sulla soddisfazione dei genitori era utilizzato per determinare la validità sociale del trattamento e si componeva di due parti: un prima parte di 25 domande con risposte da "fortemente in disaccordo, in disaccordo, d'accordo, d'accordo, fortemente d'accordo" e una seconda parte con 2 domande a risposta aperta. Un punteggio totale di 90,2 ottenuto al questionario dopo aver completato lo studio indicava che i genitori erano soddisfatti dello scopo, del processo e dei risultati dello studio e che questo era condotto nel rispetto dei valori etici. I dati qualitativi erano relativi alle risposte aperte ed erano raggruppate sotto i temi "Opportunità di intervento e realizzazione di errori, soddisfazione, suggerimenti, lavoro con altre famiglie/condivisione". **ACCETTABILITÀ PER I BAMBINI E I PARI** Radley e collaboratori (Radley *et al.*, 2015) valutavnoa in uno studio osservazionale la fattibilità e gli effetti di un protocollo di DTT tra pari per gli studenti con ASD. Sei coetanei in età elementare erano formati per implementare un protocollo DTT di base. La formazione consisteva nella revisione delle istruzioni scritte da parte degli studenti interventisti, nella revisione e nella discussione delle procedure con il ricercatore, nella modellazione del DTT da parte del ricercatore e nelle prove comportamentali con un ricercatore. I dati relativi all'accettabilità delle procedure di intervento erano stati raccolti per tutti gli studenti interventisti che dovevano implementare il DTT. Al termine dello studio, ad ogni studente interventista era chiesto di completare la Behavior Intervention Rating Scale (BIRS), relativo al suo coinvolgimento nell'intervento. Nel complesso, la procedura DTT peer-mediata era valutata positivamente dagli studenti interventisti (M = 5,37, DS = 0,79) per l'accettabilità (M = 5,40, DS = 0,87), per l'efficacia (M = 5,16, SD = 0,83) e per il tempo (M = 5,42, DS = 0,58). Abbiamo poi valutato l'accettabilità da parte dei bambini con ASD attraverso la stima del numero di partecipanti che continuano il trattamento, calcolata con i dati estratti dagli studi RCT inclusi (Sanders *et al.*, 2020) (SoF Table Ritenzione in trattamento). La stima ottenuta (RR 0.63, IC 95% da 0,25 a 1,55]) gli interventi focalizzati basati sui principi ABA rispetto al trattamento standard potrebbero migliorare la ritenzione in trattamento, ma le prove sono molto incerte.	

	I risultati sono riportati nella tabella in **Appendice B** **Bibliografia** • Cardinal JR, Gabrielsen TP, Young EL., Hansen BD, Kellems R, Hoch H, Nicksic-Springer T, Knorr J. Discrete Trial Teaching Interventions for Students With Autism: Web-Based Video Modeling for Paraprofessionals. *J Spec Educ Technol*. 2017;32(3) • Fisher WW, Luczynski KC, Blowers AP, Vosters ME, Pisman MD, Craig AR, Hood SA, Machado MA, Lesser AD, Piazza CC. A randomized clinical trial of a virtual-training program for teaching applied-behavior-analysis skills to parents of children with autism spectrum disorder. *J Appl Behav Anal*. 2020 Sep;53(4):1856-1875 • Grey IM, Honan R, McClean B, Daly M. Evaluating the effectiveness of teacher training in Applied Behaviour Analysis. *J Intellect Disabil*. 2005 Sep;9(3):209-27 • O'Guin DT. Training paraprofessionals to implement a discrete trial language intervention for children with autism [Dissertation on the intenet] Oklahoma State Univerisity; 2011. Disponibile all'indirizzo: https://shareok.org/bitstream/handle/11244/7528/School%20of%20Teaching%20and%20Curriculum%20Leadership_240.pdf?sequence=1 • Radley KC, Dart EH, Furlow CM, Ness EJ. Peer-mediated discrete trial training within a school setting. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2015;9:53–67 • Ünlü E, Diken SV& İH. Effectiveness of Discrete Trial Training Program for Parents of Children with Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Progressive Education*. 30 giugno 2018;14(3):12–31 • Sanders K, Staubitz J, Juárez AP, Marler S, Browning W, McDonnell E, Altstein L, Macklin EA, Warren Z. Addressing Challenging Behavior During Hospitalizations for Children with Autism: A Pilot Applied Behavior Analysis Randomized Controlled Trial. *Autism Res*. 2020 Jul;13(7):1072-1078	

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si	La valutazione effettuata con l'aggiornamento del marzo 2023 ha identificato 2 nuovi studi (Cariveau *et al.*, 2019; Scheithauer *et al.*, 2021) oltre a quelli già individuati con la ricerca sistematica della letteratura condotta su OVID/Medline, Embase, PsycINFO, Web of	

○ Si ○ Varia ○ Non lo so	Science, aggiornata al 14 agosto 2020 e senza limitazioni di anno o di disegno di studio e da una ricerca manuale. ▪ **Cariveau *et al.*, 2019**. In questo studio viene effettuata un'analisi preliminare di fattibilità ed efficacia di un intervento comportamentale strutturato su un campione di dieci bambine con diagnosi di ASD di età compresa tra i due e i sei anni. Le partecipanti sono state randomizzate a un intervento comportamentale strutturato di quattro settimane o a un gruppo di controllo. I caregiver hanno evidenziato le capacità comunicative delle bambine *pre* e *post* randomizzazione. Contemporaneamente, sono state valutate anche le abilità di comunicazione sociale attraverso la *Early Social Communication Scales pre* e *post*-intervento. Relativamente alla fattibilità, l'intervento è stato seguito correttamente nel 97% dei casi. Relativamente all'efficacia, non sono state rilevate differenze statistiche tra i gruppi (*pre* e *post*) per quanto riguarda il linguaggio e la comunicazione sociale precoce. Ciò probabilmente è dipeso dalla brevità dell'intervento e dal piccolo campione; tuttavia, sono stati osservati effetti moderati sulle sottoscale relative alla gestualità nel gruppo di trattamento attivo. ▪ **Scheithauer *et al.*, 2021.** In questo studio viene effettuata un'analisi preliminare di fattibilità ed efficacia di *Function Based Elopement Treatment* su un campione di 24 partecipanti con diagnosi di ASD (22 maschi, due femmine; età media 6,7; SD = 2,11; range quattro -dieci anni) randomizzati a trattamento attivo o controllo. Il trattamento aveva una durata di 12 settimane e gli *endpoint* sono stati misurati a metà trattamento (sei settimane) e alla conclusione. Le scale usate per valutare gli esiti erano: *Home Elopement Safety Checklist*, ABC-I, ABC-H, *Parenting Stress Index—difficult child subscale*, *Parenting Stress Index—Total Stress*. Relativamente alla fattibilità, l'intervento è stato seguito correttamente nel 91% dei casi. Relativamente all'efficacia, i partecipanti al trattamento attivo *Function Based Elopement Treatment* hanno mostrato una diminuzione significativamente maggiore dei parametri relativi ad iperattività rispetto al gruppo di controllo ed inoltre i caregiver hanno dichiarato di aver completato un maggior numero di item rispetto al gruppo di controllo su *Home Elopement Safety Checklist*, relativamente alle misure di sicurezza in casa. Non sono state rilevate invece differenze statisticamente significative tra i gruppi per quanto riguarda l'ABC-Irritabilità, il punteggio totale *Parenting Stress Index—Total Stress* o il tasso di risposte positive	

	sulla CGI-I. Ciò probabilmente dovuto alle dimensioni ristrette del campione. In precedenza erano state intercettate 1151 citazioni. Dalla ricerca sistematica della letteratura condotta su OVID/Medline, Embase, PsycINFO, Web of Science, aggiornata al 14 agosto 2020 e senza limitazioni di anno o di disegno di studio e da una ricerca manuale, abbiamo recuperato 1151 citazioni. Delle 753 citazioni rimaste dopo l'eliminazione dei duplicati, 40 studi sono stati valutati in full-text per cercare informazioni sula fattibilità di Interventi focalizzati individuali basati sui principi dell'Applied behavior analysis (ABA). Sono stati inclusi 5 studi (Cardinal *et al.*, 2017; Conde *et al.*, 2016; O'Guin & Dalawna, 2011; Radley *et al.*, 2015; Young *et al.*, 2016) **FATTIBILITÀ PER I TECNICI, PROFESSIONISTI E INSEGNANTI** Cardinal e collaboratori (Cardinal *et al.*, 2017), 4 studenti con ASD e 4 paraprofessionisti con una formazione minima o nessuna formazione precedente in DTT o ABA, valutava l'utilizzo della tecnologia di video-modeling basata sul web con un ulteriore breve feedback correttivo verbale di persona per aumentare la fedeltà nell'erogazione dell'istruzione per i paraprofessionisti nell'utilizzare la tecnica DTT. Le fasi iniziali e di intervento sono state realizzate nell'arco di 4-6 settimane da un paraprofessionista per 24 minuti e dagli altri per 45 minuti. Al baseline la fedeltà era stabile e bassa (media = 43,4%; range = 30-50%) questa aumentava durante le fasi di intervento. Il tasso di fedeltà globale di base era del 35%, nelle due sessioni finali, il tasso di fedeltà medio era del 91,25%. La media complessiva per tutte le fasi di intervento e per tutte le diadi paraprofessionista-studente era a del 75%. O'Guin & Dalawna (O'Guin & Dalawna, 2011), lo scopo di questo studio era quello di indagare i risultati della formazione di paraprofessionisti addestrati a implementare procedure di DTT nelle scuole a complemento dei servizi linguistici esistenti che i bambini possono ricevere a scuola. Lo studio valutava quante ore di formazione erano necessarie ai paraprofessionisti per raggiungere il criterio di padronanza della procedura e se i paraprofessionisti potevano implementare le procedure DTT con precisione e integrità per produrre risultati positivi nella crescita delle abilità di comunicazione funzionale dei bambini con autismo non verbale o con basse capacità linguistiche. I risultati mostravano che l'ammontare delle ore di formazione o di feedback per i partecipanti era di un minimo di 2 ore e 26 minuti fino a un massimo di 3 ore e 19 minuti. Dopo aver ottenuto il criterio desiderato di accuratezza dell'85% per la procedura di DTT, i paraprofessionisti eseguivano l'intervento con diversi gradi di integrità, che variavano dal 14% al 77%. **FATTIBILITÀ PER I GENITORI** Conde e collaboratori (Conde *et al.*, 2016), tesi di dottorato su 3 diadi (madre-figlio con ASD) articolata in due studi che aveva come scopo: (1) valutare in che misura alcune varianti della procedura	

	DTT sono più pratiche (cioè associate a una maggiore integrità o a un minor tempo di implementazione) rispetto ad altre, (2) valutare in che misura le procedure preferite dai genitori sono associate a una maggiore integrità e (3) determinare se le prestazioni dei figli influenzano l'integrità dei genitori. I risultati dello Studio 1 suggerivano che sia le varianti della procedura (come ad esempio le procedure con e senza compiti intermedi) che i diversi sistemi di misurazione 8continue e discontinue) sono altrettanto pratici, in quanto producono livelli generalmente elevati di integrità del trattamento e richiedono pari quantità di tempo di implementazione. I dati indicavano che l'apprendimento del bambino e i livelli più bassi di comportamento problematico possono essere migliori predittori delle preferenze dei genitori rispetto alla facilità procedurale (integrità, tempo). I risultati dello Studio 2 indicavano che la correttezza di una risposta del bambino poteva influire sull'integrità del trattamento dei genitori. **FATTIBILITÀ PER I BAMBINI E I PARI** Radley e collaboratori (Radley *et al.*, 2015), studio caso singolo che valutava la fattibilità e gli effetti di un protocollo di DTT tra pari per gli studenti con ASD. Sei coetanei in età elementare erano formati per implementare un protocollo DTT di base. La formazione consisteva nella revisione delle istruzioni scritte da parte degli studenti interventisti, nella revisione e nella discussione delle procedure con il ricercatore, nella modellazione del DTT da parte del ricercatore e nelle prove comportamentali con un ricercatore. Il primo scopo era quello di valutare l'integrità dell'implementazione del DTT definito come la dimostrazione di successo nell'implementazione delle singole componenti DTT da parte dei pari durante le sessioni di insegnamento. Per valutare l'integrità dell'intervento, i ricercatori osservavano le sessioni di DTT mediate dai pari utilizzando una checklist. Si è ipotizzato che, dopo la formazione, gli studenti interventisti avrebbero dimostrato un'aderenza al trattamento superiore ai livelli di base. In generale, l'analisi osservazionale indicava che la formazione aveva un grande effetto sull'aderenza al trattamento; l'integrità al baseline era a livelli vicini allo zero per ogni pari interventista mentre, dopo la formazione, la dimensione complessiva dell'effetto delle procedure di formazione sull'aderenza al trattamento di tutti e sei i partecipanti era grande ($p < .001$). Young e collaboratori (Young *et al.*, 2016), riporta i risultati di 2 studi circa la fattibilità e l'efficacia della formazione di una procedura DTT tra pari. Nel primo, 6 studenti in età elementare erano addestrati a utilizzare le procedure DTT per insegnare le competenze accademiche mirate a 3 studenti con ASD che erano stati educati in un ambiente autonomo (self-contained setting). Come nello studio già citato di Radley 2015, i risultati indicavano che i tutor pari acquisivano rapidamente il protocollo DTT. In aggiunta lo studio dimostrava che i tutor continuavano ad implementare accuratamente le procedure DTT anche dopo la fine della formazione, gli elevati livelli di integrità dell'intervento	

	osservati sia durante le fasi di formazione che di mantenimento supportano l'utilità della formazione dei pari nell'implementazione di interventi comportamentali intensivi. Nel secondo studio ai tutor pari era stato richiesto di generalizzare le componenti DTT apprese nel primo studio per insegnare nuove abilità target. I risultati dimostravano che i pari avevano effettivamente generalizzato il protocollo DTT per promuovere l'acquisizione di nuove abilità che non potevano essere acquisite nelle classi "self-contained" per risorse limitate. Questo suggeriva il potenziale della formazione DTT mediata dai pari per aumentare la fattibilità di procedure di istruzione intensiva che sono tipicamente impraticabili in contesti scolastici. **Bibliografia** • Conde, Kerry Ann. Integrity and social validity of parent-implemented discrete-trial training. Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering; 2016. • Young KR, Radley KC, Jenson WR, West RP, Clare SK. Peer-facilitated discrete trial training for children with autism spectrum disorder. *Sch Psychol Q*. 2016 Dec;31(4):507-521 • Cardinal JR, Gabrielsen TP, Young EL., Hansen BD, Kellems R, Hoch H, Nicksic-Springer T, Knorr J. Discrete Trial Teaching Interventions for Students With Autism: Web-Based Video Modeling for Paraprofessionals. *J Spec Educ Technol*. 2017;32(3) • O'Guin DT & Dalawna. Training paraprofessionals to implement a discrete trial language intervention for children with autism [dissertation on the internet] Oklahoma State University; 2011. Disponibile all'indirizzo: https://shareok.org/bitstream/handle/11244/7528/School%20of%20Teaching%20and%20Curriculum%20Leadership_240.pdf?sequence=1 • Radley KC, Dart EH, Furlow CM, Ness EJ. Peer-mediated discrete trial training within a school setting. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2015;9:53–67 • Scheithauer M, Call NA, Lomas Mevers J, McCracken CE, Scahill L. A Feasibility Randomized Clinical Trial of a Structured Function-Based Intervention for Elopement in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2021 Aug;51(8):2866-2875 • Cariveau T, Shillingsburg MA, Alamoudi A, Thompson T, Bartlett B, Gillespie S, Scahill L. Brief Report: Feasibility and Preliminary Efficacy of a Behavioral Intervention for Minimally Verbal Girls with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2019 May;49(5):2203-2209	

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	**Piccoli**	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	**Irrilevanti**		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	**Probabilmente importante incertezza o variabilità**	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	**Costi moderati**	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	**Nessuno studio incluso**
EQUITA'	Riduce l'equità	**Probabilmente riduce l'equità**	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto	**Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento**	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

APPENDICE A

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	Rischio con ABA focalizzato individuale			
Sintomi core-Comunicazione/Interazione sociale valutato con: Hamden scale of non-verbal communication skills; ABC social withdrawal	La media sintomi core-Comunicazione/Interazione sociale era **0**	SMD **4.30 maggiore** (4.09 inferiore a 12.68 maggiore)	-	49 (2 RCT)[1,2]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b,c]
Comportamento valutato con: Perceptions of Care: "Did the Patient's Aggressive or Unsafe Behavior Improve During Hospitalization?"	Comportamento era **0**	SMD **0.26 inferiore** (1.69 inferiore a 1.17 maggiore)	-	36 (1 RCT)[2]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[c,d,e]
Sintomi core- pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi valutato con: ABC stereotypic behavior	La media sintomi core-pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi era **0**	SMD **0.42 maggiore** (0.42 inferiore a 1.25 maggiore)	-	23 (1 RCT)[2]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[c,d]
Funzionamento globale valutato con: Media delle abilita' globali acquisite e CGI severity	La media funzionamento globale era **0**	SMD **0.93 maggiore** (0.06 maggiore a 1.81 maggiore)	-	23 (1 RCT)[2]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[c,f]
Abilitá di linguaggio espressivo valutato con: ABC inappropriate speech; MacArthur Communicative Development Inventory	La media abilitá di linguaggio espressivo era **0**	SMD **0.05 maggiore** (0.64 inferiore a 0.74 maggiore)	-	33 (2 RCT)[2,3]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[c,d,h]
Dis-regolazione emotiva (Irritabilitá) (Irritabilitá) valutato con: ABC Irritability	La media dis-regolazione emotiva (Irritabilitá) era **0** SD	SMD **0.43 inferiore** (1.73 inferiore a	-	46 (2 RCT)[2,4]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[c,d,i]

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	Rischio con ABA focalizzato individuale			
		0.86 maggiore)			
Attenzione condivisa valutato con: ESCS-IJA	La media attenzione condivisa era **0** SD	SMD **0.71 maggiore** (0.59 inferiore a 2.01 maggiore)	-	10 (1 RCT)[3]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[c,j]
Ritenzione in trattamento valutato con: numero di pazienti che rimangono in trattamento	Popolazione in studio		**RR 1.30** (0.79 a 2.15)	36 (1 RCT)[2]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[c,f]
	556 per 1,000	**722 per 1,000** (439 a 1,000)			

* **Il rischio nel gruppo di intervento** (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e **sull'effetto relativo** dell'intervento (e il suo IC al 95 %).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE Working Group
Qualità Alta: Siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato
Qualità Moderata: Siamo moderatamente fiduciosi nella stima effetto: l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso
Qualità Bassa: la nostra fiducia nella stima effetto è limitata: l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato
Qualità Molto Bassa : Abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto: l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Spiegazioni

a. Alto rischio di detection bias per 2 studi, alto rischio di attrition bias per 2 studi, alto rischio di selection bias per uno studio, alto rischio di performance bias per due studi
b. 97% I2
c. Larghi intervalli di confidenza che includono non beneficio, campione studiato molto piccolo
d. Alto rischio di attrition bias per uno studio, alto rischio di performance bias per due studi

e. L' esito e' stato misurato sulla seguente domanda e non su una scala standardizzata. Perceptions of Care: “Did the Patient’s Aggressive or Unsafe Behavior Improve During Hospitalization?”
f. Alto rischio di performance, detection e attrition bias
g. Alto rischio di detection bias, attrition bias ed alto rischio di performance bias per uno studio
h. La scala usata per valutare il linguaggio espressivo era la ABC inappropriate speech
i. 78% I^2
j. Alto rischio di performance bias
k.

Bibliografia

1. Hamdan M. Developing a Proposed Training Program Based on Discrete Trial Training (DTT) to Improve the Non-Verbal Communication Skills in Children with Autism Spectrum Disorder (ASD). *Int J Spec Educ*. 2018;33:579-591
2. Sanders K, Staubitz J, Juárez AP, Marler S, Browning W, McDonnell E, Altstein L, Macklin EA, Warren Z. Addressing Challenging Behavior During Hospitalizations for Children with Autism: A Pilot Applied Behavior Analysis Randomized Controlled Trial. *Autism Res*. 2020 Jul;13(7):1072-1078
3. Cariveau T, Shillingsburg MA, Alamoudi A, Thompson T, Bartlett B, Gillespie S, Scahill L. Brief Report: Feasibility and Preliminary Efficacy of a Behavioral Intervention for Minimally Verbal Girls with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2019 May;49(5):2203-2209
4. Scheithauer M, Call NA, Lomas Mevers J, McCracken CE, Scahill L. A Feasibility Randomized Clinical Trial of a Structured Function-Based Intervention for Elopement in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2021 Aug;51(8):2866-2875

APPENDICE B

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	Rischio con ABA focalizzato individuale			
Ritenzione in trattamento valutato con: numero di pazienti che rimangono in trattamento	Popolazione in studio		**RR 1.30** (0.79 a 2.15)	36 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b]
	556 per 1.000	**722 per 1.000** (439 a 1.000)			

* **Il rischio nel gruppo di intervento** (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e **sull'effetto relativo** dell'intervento (e il suo IC al 95 %).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE Working Group
Qualità Alta: Siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato
Qualità Moderata: Siamo moderatamente fiduciosi nella stima effetto: l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso
Qualità Bassa: la nostra fiducia nella stima effetto è limitata: l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato
Qualità Molto Bassa : Abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto: l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Spiegazioni

a. Alto rischio di attrition bias per uno studio, alto rischio di performance bias per uno studio
b. Larghi intervalli di confidenza che includono non beneficio, campione studiato molto piccolo

Bibliografia

1. Sanders K, Staubitz J, Juárez AP, Marler S, Browning W, McDonnell E, Altstein L, Macklin EA, Warren Z. Addressing Challenging Behavior During Hospitalizations for Children with Autism: A Pilot Applied Behavior Analysis Randomized Controlled Trial. *Autism Res*. 2020 Jul;13(7):1072-1078

Tabella GRADE delle evidenze

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ABA focalizzato individuale	nessun intervento o treatment as usual	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Sintomi core-Comunicazione/Interazione sociale (valutato con: MacArthur Communicative Development Inventory; Hamden scale of non-verbal communication skills; ABC social withdrawal)												
2 [1,2]	studi randomizzati	molto serio [a]	molto serio [b]	non importante	molto serio [c]	nessuno	26	23	-	SMD **4.30 maggiore** (4.09 inferiore a 12.68 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Comportamento (valutato con: Perceptions of Care: "Did the Patient's Aggressive or Unsafe Behavior Improve During Hospitalization?")												
1 [2]	studi randomizzati	serio [d]	non importante	serio [e]	molto serio [c]	nessuno	18	18	-)	SMD **0.26 inferiore** (1.69 inferiore a 1.17 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Sintomi core- pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi (valutato con: ABC stereotypic behavior)												
1 [2]	studi randomizzati	serio [d]	non importante	non importante	molto serio [c]	nessuno	13	10	-	SMD **0.42 maggiore** (0.42 inferiore a 1.25 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Funzionamento globale (valutato con: Media delle abilita' globali acquisite e CGI severity)												
1 [2]	studi randomizzati	molto serio [f]	non importante	non importante	molto serio [c]	nessuno	13	10	-	SMD **0.93 maggiore** (0.06 maggiore a 1.81 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Abilitá di linguaggio espressivo (valutato con: ABC inappropriate speech; MacArthur Communicative Development Inventory)												
2 [2,3]	studi randomizzati	serio [d]	non importante	serio [h]	molto serio [c]	nessuno	18	15	-	SMD **0.05 maggiore** (0.64 inferiore a 0.74 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Dis-regolazione emotiva (Irritabilitá) (valutato con: ABC Irritability)												
2 [2,4]	studi randomizzati	serio [d]	serio [i]	non importante	molto serio [c]	nessuno	25	21	-	SMD **0.43 inferiore** (1.73 inferiore a 0.86 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
Attenzione condivisa (valutato con: ESCS-IJA)												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ABA focalizzato individuale	nessun intervento o treatment as usual	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 [3]	studi randomizzati	serio [i]	non importante	non importante	molto serio [c]	nessuno	5	5	-	SMD **0.71 maggiore** (0.59 inferiore a 2.01 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
Ritenzione in trattamento (valutato con: numero di pazienti che rimangono in trattamento)												
1 [1]	studi randomizzati	serio [d]	non importante	non importante	molto serio [c]	nessuno	13/18 (72.2%)	10/18 (55.6%)	RR 1.30 (0.79 a 2.15)	**167 più per 1.000** (da 117 meno a 639 più)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

Spiegazioni

a. Alto rischio di detection bias per 2 studi, alto rischio di attrition bias per 2 studi, alto rischio di selection bias per uno studio, alto rischio di performance bias per due studi
b. 97% I^2
c. Larghi intervalli di confidenza che includono non beneficio, campione studiato molto piccolo
d. Alto rischio di attrition bias per uno studio, alto rischio di performance bias per due studi
e. L' esito e' stato misurato sulla seguente domanda e non su una scala standardizzata. Perceptions of Care: “Did the Patient’s Aggressive or Unsafe Behavior Improve During Hospitalization?”
f. Alto rischio di performance, detection e attrition bias
g. Alto rischio di detection bias, attrition bias ed alto rischio di performance bias per uno studio
h. La scala usata per valutare il linguaggio espressivo era la ABC inappropriate speech
i. 78% I^2
j. Alto rischio di performance bias

Bibliografia

1. Hamdan M. Developing a Proposed Training Program Based on Discrete Trial Training (DTT) to Improve the Non-Verbal Communication Skills in Children with Autism Spectrum Disorder (ASD). *Int J Spec Educ*. 2018;33:579-591
2. Sanders K, Staubitz J, Juárez AP, Marler S, Browning W, McDonnell E, Altstein L, Macklin EA, Warren Z. Addressing Challenging Behavior During Hospitalizations for Children with Autism: A Pilot Applied Behavior Analysis Randomized Controlled Trial. *Autism Res*. 2020 Jul;13(7):1072-1078
3. Cariveau T, Shillingsburg MA, Alamoudi A, Thompson T, Bartlett B, Gillespie S, Scahill L. Brief Report: Feasibility and Preliminary Efficacy of a Behavioral Intervention for Minimally Verbal Girls with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2019 May;49(5):2203-2209
4. Scheithauer M, Call NA, Lomas Mevers J, McCracken CE, Scahill L. A Feasibility Randomized Clinical Trial of a Structured Function-Based Intervention for Elopement in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2021 Aug;51(8):2866-2875

FOREST PLOT

SINTOMI CORE-COMUNICAZIONE/ INTERAZIONE SOCIALE (VALUTATO CON: HAMDEN SCALE OF NON-VERBAL COMMUNICATION SKILLS; ABC SOCIAL WITHDRAWAL)

Study or Subgroup	ABA targeted Mean	SD	Total	No Int/TAU Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Hamdan 2018	3.34	0.09	13	2.44	0.11	13	48.9%	8.67 [6.00, 11.34]
Sanders 2020	15.6	12.1	13	14.3	9.3	10	51.1%	0.11 [-0.71, 0.94]
Total (95% CI)			**26**			**23**	**100.0%**	**4.30 [-4.09, 12.68]**

Heterogeneity: Tau² = 35.61; Chi² = 35.98, df = 1 (P < 0.00001); I² = 97%
Test for overall effect: Z = 1.00 (P = 0.32)

COMPORTAMENTO (VALUTATO CON: PERCEPTIONS OF CARE: "DID THE PATIENT'S AGGRESSIVE OR UNSAFE BEHAVIOR IMPROVE DURING HOSPITALIZATION?")

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	ABA targeted Total	TAU/no int Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Sanders 2020	-0.26	0.73	18	18	100.0%	-0.26 [-1.69, 1.17]
Total (95% CI)			**18**	**18**	**100.0%**	**-0.26 [-1.69, 1.17]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.36 (P = 0.72)

SINTOMI CORE- PATTERN DI COMPORTAMENTO, INTERESSI O ATTIVITÀ RISTRETTI, RIPETITIVI (VALUTATO CON: ABC STEREOTYPIC BEHAVIOR

Study or Subgroup	ABA targeted Mean	SD	Total	No Int/TAU Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Sanders 2020	**6.6**	**6.31**	**13**	**4.1**	**4.89**	**10**	**100.0%**	**0.42 [−0.42, 1.25]**
Total (95% CI)			**13**			**10**	**100.0%**	**0.42 [−0.42, 1.25]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.98 (P = 0.32)

RITENZIONE IN TRATTAMENTO (VALUTATO CON: NUMERO DI PAZIENTI CHE CONTINUANO IL TRATTAMENTO)

Study or Subgroup	ABA targeted Events	Total	No Intervention Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Sanders 2020	**13**	**18**	**10**	**18**	**100.0%**	**1.30 [0.79, 2.15]**
Total (95% CI)		**18**		**18**	**100.0%**	**1.30 [0.79, 2.15]**
Total events	**13**		**10**			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.02 (P = 0.31)

FUNZIONAMENTO GLOBALE (VALUTATO CON: MEDIA DELLE ABILITA' GLOBALI ACQUISITE E CGI SEVERITY)

Study or Subgroup	ABA targeted Mean	SD	Total	No Int/TAU Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Sanders 2020	-4.1	0.64	13	-4.7	0.59	10	100.0%	0.93 [0.06, 1.81]
Total (95% CI)			**13**			**10**	**100.0%**	**0.93 [0.06, 1.81]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.09 (P = 0.04)

ABILITÁ DI LINGUAGGIO ESPRESSIVO (VALUTATO CON: ABC INAPPROPRIATE SPEECH; MACARTHUR COMMUNICATIVE DEVELOPMENT INVENTORY)

Study or Subgroup	ABA targeted Mean	SD	Total	No Int/TAU Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Cariveau 2019	12.44	11.13	5	17.68	11.07	5	30.1%	-0.43 [-1.69, 0.84]
Sanders 2020	4.2	4	13	3.2	3.58	10	69.9%	0.25 [-0.58, 1.08]
Total (95% CI)			**18**			**15**	**100.0%**	**0.05 [-0.64, 0.74]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.78, df = 1 (P = 0.38); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.14 (P = 0.89)

DIS-REGOLAZIONE EMOTIVA (IRRITABILITÁ) (VALUTATO CON: ABC IRRITABILITY)

Study or Subgroup	ABA targeted Mean	SD	Total	No Int/TAU Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Sanders 2020	25.3	9.02	13	22.8	13.63	10	50.8%	0.21 [-0.61, 1.04]
Scheitauer 2021	9.2	2.8	12	12.2	2.4	11	49.2%	-1.10 [-1.99, -0.21]
Total (95% CI)			**25**			**21**	**100.0%**	**-0.43 [-1.73, 0.86]**

Heterogeneity: Tau² = 0.68; Chi² = 4.53, df = 1 (P = 0.03); I² = 78%
Test for overall effect: Z = 0.66 (P = 0.51)

ATTENZIONE CONDIVISA (VALUTATO CON: ESCS-IJA)

Study or Subgroup	ABA targeted Mean	SD	Total	No Int/TAU Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Cariveau 2019	19	9.19	5	12	8.6	5	100.0%	0.71 [-0.59, 2.01]
Total (95% CI)			**5**			**5**	**100.0%**	**0.71 [-0.59, 2.01]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.07 (P = 0.29)

Report analisi economica

1. METODI

1.1 Literature Review

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura al fine di individuare gli studi che avessero ad oggetto analisi economiche relative al consumo di risorse in termini di tipologia di professionisti che erogano le terapie psicosociali, durata media delle sessioni, perdita di produttività da parte del paziente/caregiver per la gestione dei sintomi propri dello spettro autistico (ASD), nonché studi riguardanti analisi di costo-efficacia sulla medesima categoria di trattamenti psicosociali.
La strategia di ricerca è stata basata sull'individuazione di tre stringhe, una finalizzata alla ricerca degli RCT riguardanti i trattamenti oggetto di analisi, una focalizzata sull'individuazione delle revisioni di letteratura inerenti le alternative terapeutiche in analisi ed una focalizzata sull'individuazione degli studi economici inerenti le alternative terapeutiche considerate.

1.2 Activity Based Costing Analysis

L'analisi economica è stata condotta secondo le metodiche dell'*Activity Based Costing* (ABC). Tale strumento, utile per la determinazione dell'assorbimento delle risorse e la successiva valutazione del costo pieno dell'intervento oggetto dell'analisi, si compone di tre fasi:

7. *Identificazione delle risorse*, in cui sono identificate le risorse necessarie all'erogazione delle terapie in esame, distinguendo ruoli e tempistiche in ciascuna fase nonché i segmenti in cui è scomponibile il processo, permettendo di associare il costo relativo a ciascuna operazione effettuata, o unità di materiale utilizzata, e consentendo di calcolare il costo pieno di tali sub-attività;
8. *Misurazione dei costi*, in cui, identificate le risorse necessarie all'erogazione dei trattamenti considerati, ne è effettuata la misurazione in termini di costo facendo riferimento a fonti quali: Tariffario DRG, Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali, letteratura scientifica.
9. *Valorizzazione dei risultati*: i valori monetari sono attribuiti ai rispettivi driver di costo, permettendo di determinare il valore pieno di ciascuna azione realizzata e del processo di erogazione nel suo complesso [1].

L'analisi economica considera tre macrocategorie di assorbimento risorse legate all'erogazione delle terapie oggetto di analisi:

- costi diretti relativi al training per la formazione dei professionisti (Tabella 1);
- costi diretti relativi all'erogazione della terapia da parte dei professionisti o caregiver precedentemente formati (Tabella 2):
    - include anche le sessioni erogate dal clinico/operatore presso il domicilio del paziente;

- si assume un'ora aggiuntiva di impegno per il clinico/operatore per ogni sessione erogata presso il domicilio del paziente
- si assume che solo il 50% delle ore relative alle sessioni svolte a casa dai genitori con e senza la presenza del clinico/operatore siano valorizzate;

❖ costi indiretti relativi alle perdite di produttività del caregiver per il tempo destinato all'erogazione della terapia (Tabella 4).

I risultati sono, dunque espressi in termini di costo pieno mensile degli interventi psicosociali oggetto di analisi. Nel presente studio è stata altresì condotta un'analisi univariata al fine di determinare i parametri la cui variazione determina lo scostamento maggiore rispetto ai risultati inizialmente ottenuti.

2. RISULTATI

2.1 Literature Review

La strategia di ricerca è stata basata sull'individuazione di tre stringhe, una finalizzata alla ricerca degli RCT riguardanti i trattamenti oggetto di analisi, una focalizzata sull'individuazione delle revisioni di letteratura inerenti alle alternative terapeutiche in analisi ed una focalizzata sull'individuazione degli studi economici inerenti le alternative terapeutiche considerate.

2.2 Analisi economica

Per la determinazione dei costi diretti relativi ai professionisti coinvolti nell'erogazione dell'approccio psicosociali qui considerato si è fatto ricorso al report annuale dell'*Agenzia per la Rappresentanza Negoziale nelle Pubbliche Amministrazioni* (ARAN) relativo alle retribuzioni medie pro-capite nella pubblica amministrazione e nel settore privato [7] da cui si è reperito il costo unitario orario per professionista sanitario che interviene nella formazione delle figure direttamente coinvolte nell'erogazione. In particolare, dal momento che si è evidenziata una significativa eterogeneità delle figure coinvolte nella formazione, è stato associato un costo medio orario alle figure degli psicoterapeuti, pedagoghi (al netto di specifici riferimenti a figure cliniche) psicologi ed infermieri basando tale assunzione sul costo orario da rapporto ARAN pressoché sovrapponibile per tali figure e pari in media a €14,30. Il costo medio orario delle figure mediche, non coinvolte nella fase di training ma nelle fasi successive ti erogazione delle terapie considerato nella presente valutazione economica è invece pari a €44,90. Tale costo così determinato è stato pesato per il tempo destinato da ciascuna figura alle sessioni di training (Tabella 1).

Tabella 1 – *Costo/minuto staff, n° sessioni, minuti/sessione di training per terapia*

	DTT
Costo orario staff	€ 0,24
N° Sessioni	15,30
N° persone in staff	1
Minuti/sessione	61,25
Costo Totale training	**€ 223,33**

2.2.1 Training professionale

Le tempistiche del training, in termini di sessioni, numero e tipologia delle figure professionali coinvolte, nonché della durata media di ciascuna sessione, sono stati determinati, così come per la fase di erogazione della terapia (Paragrafo 2.2.2) mediante individuazione di studi reperiti nella letteratura scientifica. Da tali studi è stato tratto il profilo medio di erogazione (Allegato 1) a cui si è fatto riferimento per la stima dei costi associati all'erogazione del trattamento. Per la fase del training, il *Discrete Trial Training* (DTT) comporta un numero di sessioni pari a circa 15 per una durata media per sessione pari a circa 61 minuti in cui intervengono due operatori per ciascuna sessione, per un costo totale stimato pari a €223,33.

2.2.2 Erogazione delle terapie

Al fine di valorizzare l'assorbimento di risorse associato all'erogazione delle terapie oggetto di analisi da parte dei professionisti formati nella fase dell'erogazione della terapia, è stato fatto riferimento al profilo medio di somministrazione ottenuto per ciascuna alternativa terapeutica facendo ricorso alle evidenze reperite nella letteratura scientifica (Allegato 1).
Come è possibile evincere dalla Tabella 2, il trattamento DTT è associato ad un costo di erogazione per ciascuna sessione pari a €63,97 e ad un costo settimanale di €238,64, considerando una media di 3,73 sessioni a settimana.

Tabella 2 – *Costo orario professionisti, n° sessioni/settimana, n° ore/settimana, costo totale/settimana, costo/sessione delle alternative in analisi*

		DTT	
	Costo/ora	**N° Operatori/sessione**	**Ore/Settimana**
Medico	€ 44,90	1,0	3,5
Staff	€ 14,30	1,6	3,5
COSTO TOTALE (settimana)			**€ 238,64**
N° sessioni (settimana)			3,73
COSTO TOTALE (per sessione)			**€ 63,97**

2.2.3 Costi indiretti

L'analisi ha inoltre preso in considerazione la perdita di produttività in cui incorrono i caregiver dei pazienti per rendere possibile l'erogazione della terapia. Per la realizzazione di tale analisi si è assunto che i caregiver dei pazienti avessero un tasso di occupazione pari al 100%.

Tabella 3 – *Guadagno orario per classe lavorativa e distribuzione caregiver tra le classi lavorative*

CLASSE LAVORATIVA	GUADAGNO ANNUALE [7]	GUADAGNO ORARIO*	% di caregiver di ciascuna classe lavorativa [7]
Dirigenti	€ 101.096,00	**€ 48,60**	1,30%
Manager (livello intermedio)	€ 54.136,00	**€ 26,03**	4,40%
Impiegato	€ 30.770,00	**€ 14,79**	36,00%
Lavoratore/Apprendista	€ 24.780,00	**€ 11,91**	58,30%

(*) È stata considerata una media di 40 ore lavorative settimanali

Si è altresì assunto che il gruppo di caregiver fosse distribuito, in termini di tipologia di impiego, sulla base dei dati reperiti nel report *Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019* [8] in cui è indicata la percentuale di lavoratori afferenti a quattro macroclassi di impiego, a cui corrispondono altrettante macroclassi remunerative (Tabella 3):

- dirigenti;
- manager di livello intermedio;
- impiegati;
- lavoratori/apprendisti.

Tale distribuzione è stata utilizzata per pesare la perdita di produttività oraria media dei caregiver considerando le macroclassi retributive riportate in Tabella 3.

Per la determinazione dei costi indiretti determinati dalla perdita di produttività dei caregiver, è stato necessario realizzare le seguenti assunzioni:

- indipendentemente dalla categoria di impiego, il numero di ore settimanali lavorative considerato è pari a 40;
- a seconda del trattamento diagnostico considerato, il numero di ore lavorative perse da parte del caregiver è basato sul numero di ore totale di erogazione della terapia pesato per la percentuale di trial in cui era prevista la presenza del caregiver durante le sessioni di terapia per ciascun trattamento considerato;
- tenendo conto che, per ciascuna strategia in cui il setting di erogazione è diverso dal domicilio, è necessario che il caregiver accompagni il paziente presso la struttura sanitaria: per tale ragione è stata assunta una perdita di produttività ulteriore pari ad un'ora per ogni sessione di terapia;
- si è assunto per la determinazione dei risultati del base-case che la totalità dei caregiver non sia beneficiario di Legge 104/1992.

Tabella 4 – *Perdita di produttività totale in termini di ore e di assorbimento di risorse mensile per tipologia di trattamento*

Trattamento	Perdita di produttività (ore/mese)	Perdita di produttività (costo/mese)
DTT	29,01	€ 407,49

Sulla base delle assunzioni sopraelencate e le ore mensili di produttività perse riportate in Tabella 4, è stata determinata una perdita di produttività media associata all'erogazione del DTT pari a 29,01 ore mensili per un costo associato pari a €407,49 (Tabella 4).

2.2.4 Assorbimento di risorse mensile

Dall'analisi di tutti i parametri considerati nello studio, nonché del costo unitario di ciascuno di essi, è stato possibile determinare il costo pieno di gestione mediante terapia DTT: tale trattamento risulta associato ad un assorbimento di risorse mensile pari a €1.605,17 per la gestione di un bambino/adolescente con ASD (Tabella 5).

Tabella 5 – *Costo totale mensile per trattamento psicosociale*

Trattamento	Costo di Training	Costo professionisti sanitari	Perdita di produttività caregiver	COSTI TOTALI
DTT	€ 223,33	€ 954,57	€ 407,49	**€ 1.585,38**

2.2.5 Analisi di sensitività univariata

Al fine di ridurre l'incertezza che caratterizza i parametri considerati nell'analisi e dunque i risultati ottenuti in termini di costo medio di erogazione delle alternative psicosociali investigate, è stata condotta un'analisi di sensitività deterministica ad un via che tiene conto dei range di scostamento dei parametri analizzati. Dal momento che non si conosce il reale ricorso alle declinazioni dell'intervento evolutivo comprensivo individuale nel contesto assistenziale italiano e nell'impossibilità di dare un peso specifico alle risorse assorbite dalle stesse, si è proceduto a realizzare un'analisi univariata specifica per ciascuna declinazione dell'intervento che informasse sui parametri più sensibili alle variazioni in termini di risorse assorbite.

2.2.5.1 Discrete Trial Training (DTT)

Come è possibile osservare in Figura 1, il parametro la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di sessioni in cui intervengono clinici durante la settimana: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €1.743,47; al contrario, una riduzione nel numero sessioni settimanali, comporta una riduzione del costo medio di gestione del paziente fino a €1.427,29.

Figura 1 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) - DTT*

Il numero di ore di produttività perse da parte del caregiver rientra anch'esso tra i parametri la cui variazione significativamente impatta sui risultati ottenuti nello scenario base: un aumento di tale parametro determina un aumento del costo a €1.687,26, mentre una riduzione in tale numero implica una più modesta contrazione di risorse assorbite per un costo pari a €1.483,51.

3. CONCLUSIONI

La presente analisi ha cercato di determinare, a livello più alto di accuratezza, mediante la realizzazione di una analisi della letteratura disponibile e la conduzione di un'analisi economica, i costi associati all'erogazione della terapia psicosociale *Discrete Trial Training* per la gestione dei bambini/adolescenti con diagnosi di ASD. Da tale analisi è emerso che l'assorbimento di risorse mensile medio è pari a €1.585,38 per la strategia DTT. Dal punto di vista della perdita di produttività da parte del caregiver, il ricorso a tale trattamento implica un assorbimento di risorse pari a €407,49.
I dati impiegati per la stima dell'assorbimento delle risorse associate all'impiego della strategia psicosociale analizzata derivano da trial clinici in cui le alternative sono state studiate in campioni di bambini/adolescenti con diagnosi di autismo o da studi il cui focus era la valutazione del burden economico di tali trattamenti. Al fine di irrobustire ulteriormente i risultati ottenuti, è stata condotta su tali parametri un'analisi di sensitività univariata, per individuare le variabili la cui variazione comporta una significativa variazione dei valori medi stimati, che ha portato all'individuazione del numero di sessioni settimanali in cui interviene il clinico come il fattore più impattante sui risultati finali.

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie
Qual'è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?

La più importante criticità nella corretta determinazione dei costi associati all'erogazione di tale terapia consiste nell'elevata variabilità riscontrata in letteratura relativa al metodo di gestione del paziente, all'identificazione dei professionisti coinvolti nel processo di cura

nonché alla durata e alla frequenza di trattamento e alla percentuale di sessioni erogate presso la clinica o presso il domicilio del paziente. Esistono, infatti, linee guida generiche per la corretta erogazione degli stessi che vengono applicate in maniera differente da ciascuna struttura sulla base sia della disponibilità di risorse (in termini di personale coinvolto, spazi, ecc…) sia del grado di gravità della condizione che caratterizza il campione coinvolto. Tale variabilità determina un elevato grado di incertezza riguardo i costi associati al trattamento: questo scenario sottolinea una bassa robustezza delle evidenze e rende dunque auspicabile sia la realizzazione di studi più accurati che colmino le lacune riscontrate in letteratura sia la determinazione di linee guida più precise che consentano di applicare il trattamento nelle varie strutture con un grado inferiore di variabilità.

BIBLIOGRAFIA

1. Ruggeri M, Basile M, Armuzzi A, Cicchetti A. Activity-based costing and budget analysis of vedolizumab versus conventional treatments in ulcerative colitis and Crohn's disease: Analisi Organizzativa e di Budget Dell'introduzione di Vedolizumab Vs Terapie Tradizionali in Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn. Global & Regional Health Technology Assessment. 4 agosto 2017;4(1):88–99
2. Markham V, Giles A, May R. Evaluating Efficacy and Preference for Prompt Type During Discrete-Trial Teaching. *Behav Modif*. 2020 Jan;44(1):49-69
3. Gould, H.M. (2015). Teaching to Play or Playing to Teach: An examination of play targets and generalization in two interventions for children with autism; University of California - Los Angeles (UCLA); available at: https://escholarship.org/uc/item/1kd3s6sk;
4. Hamdan, M. A. (2018). Developing a Proposed Training Program Based on Discrete Trial Training (DTT) to Improve the Non-Verbal Communication Skills in Children with Autism Spectrum Disorder (ASD). *International Journal of Special Education*, 33(3), 579-591
5. Crockett JL, Fleming RK, Doepke KJ, Stevens JS. Parent training: acquisition and generalization of discrete trials teaching skills with parents of children with autism. *Res Dev Disabil*. 2007 Jan-Feb;28(1):23-36
6. Cardinal, J. R. (2012). "Rethink Autism": Effectiveness of web-based applied behavior video modeling program on the performance of paraeducators and students with Autism Spectrum Disorder. The University of Utah;
7. Agenzia per la Rappresentanza Negoziale nelle Pubbliche Amministrazioni; Retribuzioni Medie Pro-Capite nella Pubblica Amministrazione e nel Settore Privato – Disponibile a: https://www.aranagenzia.it/statistiche-e-pubblicazioni/dati-statistici.html;
8. Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019: L'analisi del mercato retributivo Italiano – dati aggiornati al secondo semestre 2018 – Disponibile a: https://www.jobpricing.it/blog/project/salary-outlook-2019-prima-edizione/.

ALLEGATO 1 -analisi economica

DTT

	STAFF			CLINICA		CASA		TRAINING	
SOURCE	**Operatori**	**Clinici**	**Genitori***	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sessioni**
Markham, 2020	2,00	0,00	1,00	144,00	5,00	0,00	0,00	5,00	24,00
Gould, 2015	2,00	1,00	1,00	60,00	5,00	0,00	0,00	0,00	8,00
Hamdan, 2018	2,00	0,00	1,00	12,50	3,00	0,00	0,00	40,00	36,00
Crockett, 2007	1,00	0,00	1,00	10,00	1,92	0,00	0,00	120,00	7,50
Cardinal, 2012	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	80,00	1,00
Profilo medio	**1,60**	**1,00**	**1,00**	**56,63**	**3,73**	**0,00**	**0,00**	**61,25**	**15,30**

(*) L'1 indica la presenza dei genitori/caregiver durante le sessioni erogate con i clinici/operatori

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: “In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare Interventi focalizzati individuali basati sui principi dell’Applied behavior analysis (ABA) vs non utilizzare Interventi focalizzati individuali basati sui principi dell’ABA?”
Sulla base di questa valutazione, che ha tenuto conto della natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all’argomento della LG 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 non ha determinato la sussistenza di conflitti tali da necessitare la misura dell'esclusione dalla partecipazione alla formulazione dei giudizi sui criteri del framework EtD e alla votazione sulle raccomandazioni.

Consultazione pubblica

La consultazione pubblica sugli interventi terapeutici abilitativi riabilitativi si è svolta dal 28 novembre 2022 al 27 dicembre 2022. 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).

Il questionario utilizzato per questa consultazione ha previsto anche una domanda aperta ed 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”. Di seguito vengono riportati i

risultati della consultazione pubblica.

INTERVENTI FOCALIZZATI BASATI SUI PRINCIPI DELL'ABA			
Domanda			**Media dei punteggi assegnati**
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.			**3,9**
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.			**3,4**
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).			
N°	**Nome_stakeholder**	**Commenti**	**Risposta del Panel**
1	Ets Hekauxilium Aderente Fish		
2	Fondazione Marino Per L'autimo Onlus	Ritengo necessario che venga inserita una nota dopo la raccomandazione con lo stesso testo inviato già per la raccomandazione 1.1 L'aderenza alla raccomandazione e la sua documentazione è possibile solo indicando un range temporale per il monitoraggio e le ore minime necessarie di intervento affinché l'intervento produca efficacia.	Il Panel ha valutato l'efficacia dell'intervento basandosi sulle prove di letteratura ed ha misurato l'efficacia dell'intervento attraverso gli esiti critici identificati nel processo di prioritizzazione. Il Panel ha ritenuto di non fare riferimento alle richieste di tipo giudiziario nel testo delle Linee Guida. Il Panel ha formulato una raccomandazione a favore condizionata per gli interventi comprensivi basati sui principi dell'ABA e pertanto l'intervento rientra tra quelli implementabili nell'ambito del SSN. Si segnala che il Panel ha apportato alcune modifiche/integrazioni alla sezione implementazione sottolineando che sulla base della propria esperienza e professionalità, la tipologia, la modalità e la relativa intensità dell'intervento (monte ore assegnato) devono essere personalizzati e calibrati sulle caratteristiche cliniche e sul profilo di funzionamento tenendo conto dei molteplici contesti di implementazione (educativo, sanitario e familiare). Inoltre,

		l'intervento deve essere monitorato e rimodulato nel tempo sulla base delle traiettorie evolutive e degli esiti. Il panel ha ampiamente discusso la possibilità di indicare il numero minimo e/o massimo di ore per l'intervento comprensivo basato sui principi dell'ABA ed ha verificato che la letteratura attualmente disponibile non riporta dati che permettano di indicare una intensità (numero di ore) ottimale. A questo proposito, già Linea Guida 21 (pag.54) riportava la non disponibilità "di dati su quale dovrebbe essere il numero di ore ottimale erogato settimanalmente per evitare il rischio di un training eccessivamente intensivo e stancante". Il Panel concorda che l'estrema eterogeneità dell'espressione clinica del disturbo dello spettro autistico impedisce di formulare una indicazione standardizzata del numero di ore di intervento ABA comprensivo necessario ma, sulla base della propria esperienza e professionalità, evidenzia una significativa correlazione tra l'intensità dell'intervento e i bisogni di supporto del bambino e adolescente con ASD. Il Panel indica che l'intervento comprensivo individuale basato sui principi dell'ABA dovrebbe essere implementato all'interno di un progetto condiviso tra operatori sanitari, scuola e famiglia. Inoltre, il Panel ritiene che l'intervento dovrebbe essere effettuato e coordinato da professionisti sanitari adeguatamente formati in analisi del comportamento e che gli obiettivi e le strategie terapeutiche e abilitative/riabilitative dovrebbero essere condivise con la famiglia e con il personale scolastico con l'obiettivo di dare continuità all'intervento. Il Panel, sulla base della propria esperienza ritiene che anche il monitoraggio debba essere personalizzato sulla base degli obiettivi programmati e e della durata dell'intervento.
3 Asl Bari	Ripeto quando già descritto nella raccomandazione 1.1.	Il Panel ha chiarito che la responsabilità della presa in carico terapeutica deve

		È fondamentale attivare scuole pubbliche di formazione che diano garanzia circa i requisiti di base degli operatori	restare in ambito sanitario ed essere coordinata da personale adeguatamente formato. Il Panel ritiene fondamentale che tutti i tipi di intervento siano effettuati da personale adeguatamente formato. Si fa presente che l'attivazione di "scuole pubbliche di formazione che diano garanzia dei requisiti di base" in ambito degli interventi focalizzati basati sull'ABA degli operatori e nella cornice terapeutica del bambino/adolescente non rientra nell'ambito operativo della presente Linea Guida.
4	Amico-Di		
5	Ambulatorio Minori Di Fondazione Sospiro		
6	AITNE- Associazione Italiana Terapisti Della Neuro E Psicomotricità Dell'età Evolutiva		
7	Angsa Aps/Onlus	Riteniamo necessario che venga inserita una nota dopo la raccomandazione con lo stesso testo inviato già per la raccomandazione 1.1 L'aderenza alla raccomandazione e la sua documentazione è possibile solo indicando un range temporale per il monitoraggio e le ore minime necessarie di intervento affinché l'intervento produca efficacia.	Il Panel osserva che lo stakkeholder n.7 ha formulato un commento sovrapponibile allo stakeholder n.2. Si veda quanto risposto al commento n.2.
8	Act-Italia		
9	A.I.T.O. (Associazione Italiana Di Terapia Occupazionale)		
10	Opera Don Orione		
11	FIDA	Stesse motivazioni fornite per la raccomandazione 1.1	Il Panel osserva che il commento è sovrapponibile a quanto indicato per la raccomandazione inerente agli interventi comprensivi basati sui principi dell'ABA. Il Panel chiarisce che gli studi controllati randomizzati (RCT) sono considerati il più alto livello di evidenza per stabilire associazioni causali nella ricerca clinica e rappresentano il gold standard nella

			valutazione degli interventi sanitari. Gli RCT si collocano al vertice della gerarchia dei livelli di evidenza per quanto riguarda l'impatto dell'esposizione/intervento sull'esito. Inoltre, gli RCT possono essere progettati sia per interventi farmacologici che non farmacologici. In quest'ultimo caso, i ricercatori devono rispettare specifiche questioni metodologiche legate alla complessità dell'intervento, all'influenza dei caregiver e alle difficoltà di blinding. Il Panel osserva che la letteratura internazionale nel campo dell'ASD riporta diversi RCT per interventi non farmacologici e la presente linea guida include tutti gli studi di interesse pubblicati in campo internazionale. Il panel ha **formulato una raccomandazione a favore.** La raccomandazione è stata formulata tenendo conto dei risultati degli studi clinici randomizzati controllati disponibili e di alcune revisioni sistematiche effettuate per le strategie terapeutiche che sono presenti non solo nell'ABA, ma sono trasversali a vari interventi e che non sono state studiate con RCT ma con studi a caso singolo.
12 Commissione Di Albo Nazionale Educatori Professionali			
13 Aiterp			
14 Sidin			
15 Anupi Tnpee			
16 Cabau, Cooperativa Sociale Onlus		Domanda 2: è necessario definire che tali interventi siano erogati da professionisti sanitari (pubblici e/o privati) che abbiano conseguito specifica formazione in ABA (es. master di II livello) soddisfacendo standard formativi riconosciuti da autorevoli organizzazioni nazionali e/o internazionali. Domanda 3: si ritiene incompleto l'elenco di tali interventi, che dovrebbe includere anche interventi di tipo più naturalistico (es. NET, Incidental teaching, ecc.), specialmente previsti per minori in età prescolare, che si basano sulla	Le raccomandazioni della presente Linea Guida sono dirette a tutti i professionisti sanitari e socio-sanitari coinvolti nei processi di diagnosi e di presa in carico delle persone nello spettro autistico. Le modalità di integrazione e il ruolo dei professionisti sanitari privati nella cornice terapeutica del bambino/adolescente non rientrano nell'ambito operativo della presente Linea Guida. Nella Premessa alle raccomandazioni psicosociali, il Panel ha indicato il razionale e la procedura adottati per la

	motivazione del minore, per promuovere l'apprendimento spontaneo di abilità che seguono le tappe dello sviluppo tipico. Includere tali interventi permette una più accurata divulgazione dei trattamenti basati sull'ABA, per evitare di considerare l'ABA come trattamento unicamente strutturato che non tengono in conto la motivazione dell'utente. Domanda 5: Nel parlare di un progetto condiviso tra SSN, scuola e famiglia sarebbe opportuno aggiungere: a) il ruolo di professionisti sanitari privati (se presenti) che spesso collaborano alla definizione del PEI; b) che i professionisti sanitari debbano avere un'adeguata formazione in ABA (es. master di II livello) che soddisfi standard formativi riconosciuti da autorevoli organizzazioni nazionali e/o internazionali; c) che la formazione del personale scolastico sia specificatamente basata sui principi dell'ABA, considerato che, sulla base della nostra esperienza, di frequente il personale scolastico si mostra reticente dall'accogliere e applicare suggerimenti forniti da analisti del comportamento, specialmente se operanti nel settore privato; d) che risulta importante affiancare la mediazione dell'intervento da parte dei genitori nelle routine quotidiane e nel gioco, soprattutto in età prescolare, ogni qual volta ciò sia possibile.	classificazione degli interventi psicosociali. Fermo restando che il Panel ha concordato di valutare la letteratura sull'efficacia di interventi focalizzati individuali basati sui principi dell'Applied Behavior Analysis (ABA) tenendo conto della complessità concettuale dell'argomento evidenziata per esempio da altre Linee Guida internazionali (NICE https://www.nice.org.uk/guidance/cg170/evidence/autism-managment-of-autism-in-childrenand-young-people-full-guideline-248641453) che si riferiscono all'ABA come ad una scienza applicata piuttosto che ad una specifica tipologia di intervento; si sottolinea che il Panel ha indicato la definizione di intervento focalizzato. Il Panel ha concordato che gli interventi comprensivi consistono in programmi intensivi a lungo termine basati su procedure manualizzate e sviluppate intorno ad un quadro concettuale. Questi trattamenti si svolgono nell'arco di uno o più anni, durano un numero considerevole di ore a settimana e mirano ad influire su più risultati, come la comunicazione, il comportamento e la competenza sociale (Wong *et al.*, 2013). Gli interventi focalizzati consistono più propriamente in pratiche e procedure di intervento e sono state descritte da Wong e collaboratori (2013). Queste pratiche possono essere considerate gli elementi costitutivi di vari interventi, mirano a risultati specifici e sono più brevi degli interventi completi. Inoltre, il Panel ritiene che l'intervento dovrebbe essere effettuato e coordinato da professionisti sanitari adeguatamente formati in analisi del comportamento e che gli obiettivi e le strategie terapeutiche abilitative/riabilitative dovrebbero essere condivisi con la famiglia e con il personale scolastico con l'obiettivo di dare continuità all'intervento.
17 SIACSA		
18 Università Kore Di Enna		
19 IESCUM	anche in questo caso vi sono diversi livelli di analisi tra gli	Nella Premessa alle raccomandazioni psicosociali, il Panel ha indicato il

		interventi citati, che andrebbero quindi trattati in maniera separata o inclusi in altre categorie	razionale e la procedura adottati per la classificazione degli interventi psicosociali. Sulla base della letteratura più recente sull'argomento, il Panel ha deciso di classificare gli interventi sulla base dell'obiettivo e della cornice teorica di riferimento. La raccomandazione su interventi focalizzati basati sui principi dell'ABA è stata formulata tenendo conto dei risultati degli studi clinici randomizzati controllati disponibili e di alcune revisioni sistematiche effettuate per le strategie terapeutiche che sono presenti non solo nell'ABA, ma sono trasversali a vari interventi e che non sono state studiate con RCT ma con studi a caso singolo.
20	Associazione Italiana Di Analisi E Modificazione Del Comportamento E Terapia Comportamentale E Cognitiva (AIAMC)	Come nella raccomandazione precedente n. 1 non si accetta che la raccomandazione sia basata su una qualità molto bassa delle prove. Oltre 1.000 ricerche testimoniano i successi dell'ABA in interventi focalizzati su abilità specifiche (1). Attualmente, tutti gli Stati degli USA hanno introdotto leggi che impongono la copertura assicurativa per l'attuazione di un programma ABA nei casi di autismo. Ciò significa che si è giunti alla conclusione che esistono prove sufficienti. Inoltre nessun altro intervento per l'autismo gode del sostegno del Surgeon General degli Stati Uniti (3). La ricerca ha dimostrato che gli interventi basati sull'ABA superano gli approcci eclettici (7) nell'insegnare abilità sociali e di vita. Le prove di efficacia appaiono solide e radicate in circa 40 anni di ricerca (8). 1 - Foxx, R. M. (2008). Applied behavior analysis treatment of autism: The state of the art. Child and adolescent psychiatric clinics of North America, 17(4), 821-834. 2 - New York State Departmentof Health EarlyIntervention Program. Clinical practice guidelines; autism/pervasive developmental disorders, assessment, and intervention for young children (age 0–3 years). Albany (NY); 1999. 3 - US Surgeon General's Report on	Il Panel ha preso atto che il gruppo di revisione sistematica ha giudicato le prove di qualità molto bassa. Nei materiali **supplementari_interventi psicosociali** sono dettagliate le ragioni per cui il gruppo di revisione sistematica ha ritenuto di considerare la qualità delle prove molto bassa. Relativamente agli studi segnalati, si fa presente che, ai fini della valutazione delle prove di efficacia, tra i criteri di inclusione che il panel e l'ERT hanno definito a priori non sono previste come evidenze a supporto altre linee guida o revisioni narrative. E il caso di Foxx (2008) o linee guida come New York....1999 o US Surgeon General's Report on Mental Health. Relativamente allo studio di Howard (2014) si segnala che non è stato incluso perché non consiste in uno studio RCT. Lo studio di Nicolosi (2021) non è stato preso in esame nella presente Linea Guida poiché non consiste in una revisione sistematica della letteratura. È una sorta di scoping review narrativa perchè include sia altre revisioni che studi primari di diverso tipo. Solo la ricerca su diverse banche dati è sistematica.

		Mental Health — Autism Section 1999. 7 - Howard, J. S., Stanislaw, H., Green, G., Sparkman, C. R., & Cohen, H. G. (2014). Comparison of behavior analytic and eclectic early interventions for young children with autism after three years. Research in developmental disabilities, 35(12), 3326-3344. 8. Nicolosi, M., & Dillenburger, K. (2021). The University of California at Los Angeles-Young Autism Project: A systematic review of replication studies. Behavioral Interventions, 37(2), 415-464.	
21	Fli - Federazione Logopedisti Italiani		
22	Ceron Davide_Anep		
23	FNO TSRM E PSTRP		
24	Vincenza Amato	L'ABA è riconosciuta essere come tra le terapie comportamentali validate scientificamente e che hanno dimostrato essere efficaci soprattutto se applicate in fase precoce di diagnosi. State prendendovi una grossa responsabilità a precludere qualsiasi iter di riabilitazione per le persone autistiche gravi: quali alternative date in merito ad altre terapie, o pensate siano sufficienti solo l'ippoterapia o il nuoto?	Il Panel **ha formulato una raccomandazione condizionata a favore** per l'utilizzo di interventi comprensivi e focalizzati basati sull'ABA.
25	AARBA	Come nella raccomandazione precedente n. 1 non si accetta che la raccomandazione sia basata su una qualità molto bassa delle prove. Oltre 1.000 ricerche testimoniano i successi dell'ABA in interventi focalizzati su abilità specifiche (1). Attualmente, tutti gli Stati degli USA hanno introdotto leggi che impongono la copertura assicurativa per l'attuazione di un programma ABA nei casi di autismo. Ciò significa che si è giunti alla conclusione che esistono prove sufficienti. Inoltre nessun altro intervento per l'autismo gode del sostegno del Surgeon General degli Stati Uniti (3). La ricerca ha dimostrato che gli interventi basati sull'ABA superano gli approcci eclettici (7) nell'insegnare abilità sociali e di	Il Panel osserva che lo stakkeholder n.25 ha formulato un commento sovrapponibile allo stakeholder n.20. Si veda quanto risposto al commento n.20.

	vita. Le prove di efficacia appaiono solide e radicate in circa 40 anni di ricerca (8). 1 - Foxx, R. M. (2008). Applied behavior analysis treatment of autism: The state of the art. Child and adolescent psychiatric clinics of North America, 17(4), 821-834. 2 - New York State Departmentof Health EarlyIntervention Program. Clinical practice guidelines; autism/pervasive developmental disorders, assessment, and intervention for young children (age 0–3 years). Albany (NY); 1999. 3 - US Surgeon General's Report on Mental Health — Autism Section 1999. 7 - Howard, J. S., Stanislaw, H., Green, G., Sparkman, C. R., & Cohen, H. G. (2014). Comparison of behavior analytic and eclectic early interventions for young children with autism after three years. Research in developmental disabilities, 35(12), 3326-3344. 8. Nicolosi, M., & Dillenburger, K. (2021). The University of California at Los Angeles-Young Autism Project: A systematic review of replication studies. Behavioral Interventions, 37(2), 415-464.	

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.

Versione finale delle raccomandazioni

Successivamente al processo di consultazione pubblica e revisione esterna indipendente, il gruppo di lavoro ha apportato alcune modifiche nei testi di commento descrittivi e di chiarimento della Linea Guida. Nel marzo 2023 è stato condotto un aggiornamento della letteratura disponibile.
Tenendo conto di tutti i commenti valutati e delle osservazioni dei revisori esterni, Il Panel ha deciso di integrare la raccomandazione con una nota specifica.

Tutti i membri del Panel e i 3 revisori esterni hanno approvato la formulazione finale della raccomandazione e i testi di accompagnamento.

Raccomandazione finale

Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** Interventi individuali focalizzati su comportamenti specifici basati sui principi dell'Applied Behavior Analysis (ABA) in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove). Nota: Il Panel riconosce che le prove esaminate sono relative alla popolazione di bambini con età compresa tra i due e gli 11 anni.

COMPORTAMENTALI EVOLUTIVI NATURALISTICI COMPRENSIVI INDIVIDUALI

Quesito

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare Interventi Comportamentali Evolutivi Naturalistici (ICEN) comprensivi individuali?

Protocollo di revisione sistematica

Popolazione

Bambini e adolescenti con ASD

Intervento

1.Early Start Denver Model_ ESDM
2. Incidental Teaching
3. Early Achievements
4. Enhanced milieu teaching (EMT)

Confronto

Nessun trattamento o trattamento standard

Outcome (Esiti)

Sintomi core (comunicazione sociale, interazione sociale)
Sintomi core ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi)
Abilità adattive
Comportamento
Abilità di linguaggio
Funzionamento globale
Qualità della vita
Intenzionalità comunicativa
Stress genitori
Abilità cognitive

Attenzione condivisa
Dis-regolazione emotiva (Irritabilità)
Processamento sensoriale
Abilità di linguaggio recettivo
Abilità di linguaggio espressivo
Imitazione
Drop-out
Abilità motorie

Tipi di studi inclusi

Studi randomizzati controllati. La randomizzazione protegge contro le differenze sistematiche tra i gruppi di trattamento che sono contrapposti e permette di valutare la relazione causale tra l'intervento e gli esiti in studio. Descriveremo le evidenze provenienti da revisioni sistematiche di studi non randomizzati.

Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi

È stato effettuato un aggiornamento delle ricerche sistematiche della letteratura fino al marzo 2023, senza limitazioni di lingua. Per la strategia di ricerca per gli effetti desiderabili ed indesiderabili sono stati inoltre ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli identificati attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov). Per l'identificazione di studi riguardanti l'accettabilità, i valori, l'equità, la fattibilità, le risorse economiche degli interventi è stata effettuata la ricerca sistematica della letteratura consultando le banche dati, in combinazione con le strategie sviluppate per l'identificazione degli studi sull'efficacia degli interventi.

Cochrane Library issue 2, 2023
#1Early next Start next Denver next Model
#2ESDM:ti,ab
#3Incidental next teaching
#4Enhanced next Milieu next Teaching
#5Pivotal next Response
#6SCERTS:ti,ab,kw
#7(Communication near (Transactional next Support)):ti,ab,kw
#8MeSH descriptor: [Early Intervention, Educational] explode all trees
#9(natural next language):ti,ab,kw
#10Naturalistic near/2 (Behavioral next Intervention*):ti,ab,kw
#11Early next Achievements

#12(early next intervention*):ti,ab,kw
#13{OR #1-#12}
#14MeSH descriptor: [Child Development Disorders, Pervasive] explode all trees
#15asperger*
#16(autis* or ASD or ASDs):ti,ab,kw
#17kanner*
#18((pervasiv* NEXT development* NEXT disorder*) OR PDD or PDDs):ti,ab,kw
#19{OR #14-#18}
#20MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees
#21MeSH descriptor: [Adolescent Medicine] explode all trees
#22MeSH descriptor: [Child] explode all trees
#23MeSH descriptor: [Minors] explode all trees
#24MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees
#25MeSH descriptor: [Young Adult] explode all trees
#26(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
#27((grade next school*) or (pre next school*) or (school next age*) or schoolchild*):ti,ab,kw
#28((colleg* or highschool* or school* or universit*) near/2 (age* or student*)):ti,ab,kw
#29(young* next (adult* or men or mens or people* or person* or women*))
#30{OR #20-#29}
#31#13 AND #19 AND #30 with Publication Year from 2020 to present, with Cochrane Library publication date from Jan 2020 to present, in Trials

Cochrane Library (issue 2, 2020)
#1Early next Start next Denver next Model
#2ESDM:ti,ab
#3Incidental next teaching
#4Enhanced next Milieu next Teaching
#5Pivotal next Response
#6SCERTS:ti,ab,kw
#7(Communication near (Transactional next Support)):ti,ab,kw
#8MeSH descriptor: [Early Intervention (Education)] explode all trees
#9(natural next language):ti,ab,kw
#10Naturalistic near/2 (Behavioral next Intervention*):ti,ab,kw
#11Early next Achievements
#12(early next intervention*):ti,ab,kw
#13#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12
#14MeSH descriptor: [Child Development Disorders, Pervasive] explode all trees
#15asperger*

#16(autis* or ASD or ASDs):ti,ab,kw
#17kanner*
#18((pervasiv* NEXT development* NEXT disorder*) OR PDD or PDDs):ti,ab,kw
#19#14 or #15 or #16 or #17 # or #18
#20MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees
#21MeSH descriptor: [Adolescent Medicine] explode all trees
#22MeSH descriptor: [Child] explode all trees
#23MeSH descriptor: [Minors] explode all trees
#24MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees
#25MeSH descriptor: [Young Adult] explode all trees
#26(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
#27((grade next school*) or (pre next school*) or (school next age*) or schoolchild*):ti,ab,kw
#28((colleg* or highschool* or school* or universit*) near/2 (age* or student*)):ti,ab,kw
#29(young* next (adult* or men or mens or people* or person* or women*))
#30#20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29
#31#13 AND #19 AND #30

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to February 13, 2020>

1 Early Start Denver Model.mp.
2 ESDM.ti,ab.
3 Incidental teaching.mp.
4 Enhanced Milieu Teaching.mp. or EMT.ti,ab.
5 Pivotal Response.mp. or PRT.ti,ab.
6 SCERTS.mp.
7 early achievements.mp.
8 "Early Intervention (Education)"/
9 natural language.mp.
10 Naturalistic Developmental Behavioral Intervention*.mp.
11 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10
12 exp Child Development Disorders, Pervasive/
13 (autis* or ASD or ASDs).tw.
14 PDD.tw.
15 pervasive developmental disorder$.tw.
17 asperg$.tw.
18 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17
19 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/

20 (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.
21 (school adj2 age*).ti,ab.
22 19 or 20 or 21
23 11 and 18 and 22

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to February 28, 2023>

1 Early Start Denver Model.mp.
2 ESDM.ti,ab.
3 Incidental teaching.mp.
4 Enhanced Milieu Teaching.mp. or EMT.ti,ab.
5 Pivotal Response.mp. or PRT.ti,ab.
6 SCERTS.mp.
7 early achievements.mp.
8 "Early Intervention (Education)"/
9 natural language.mp.
10 Naturalistic Developmental Behavioral Intervention*.mp.
11 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10
12 exp Child Development Disorders, Pervasive/
13 (autis* or ASD or ASDs).tw.
14 PDD.tw.
15 pervasive developmental disorder$.tw.
16 kanner$.tw.
17 asperg$.tw.
18 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17
19 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
20 (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.
21 (school adj2 age*).ti,ab.
22 19 or 20 or 21
23 11 and 18 and 22
24 limit 23 to yr="2020 -Current"

Embase <1974 to February 13, 2020>

1 Early Start Denver Model.mp
2 ESDM.ti,ab.
3 Incidental teaching.mp.
4 Enhanced Milieu Teaching.mp. or EMT.ti,ab.

5 Pivotal Response.mp. or PRT.ti,ab.
6 SCERTS.mp.
7 early achievements.mp.
8 natural language.mp.
9 Naturalistic Developmental Behavioral Intervention*.mp.
10 early intervention/
11 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10
12 exp autism/
13 (autis* or ASD or ASDs or PDD or PDDs).tw.
14 pervasive developmental disorder$.tw.
15 (asperg$ not aspergill$).tw.
16 kanner$.tw.
17 12 or 13 or 14 or 15 or 16
18 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
19 (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.
20 (school adj2 age*).ti,ab.
21 18 or 19 or 20
22 17 and 21
23 11 and 22

Embase <1974 to 2023 February 28>

1 Early Start Denver Model.mp.
2 ESDM.ti,ab.
3 Incidental teaching.mp.
4 Enhanced Milieu Teaching.mp. or EMT.ti,ab.
5 Pivotal Response.mp. or PRT.ti,ab.
6 SCERTS.mp.
7 early achievements.mp.
8 natural language.mp.
9 Naturalistic Developmental Behavioral Intervention*.mp.
10 early intervention/
11 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10
12 exp autism/
13 (autis* or ASD or ASDs or PDD or PDDs).tw.
14 PDD.tw.
15 pervasive developmental disorder$.tw.
16 kanner$.tw.
17 12 or 13 or 14 or 15 or 16
18 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/

19 (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.
20 (school adj2 age*).ti,ab.
21 18 or 19 or 20
22 11 and 17 and 21
23 limit 22 to yr="2020 -Current"

PsycINFO <1806 to February Week 2 2020>

1 Early Start Denver Model.mp.
2 ESDM.ti,ab.
3 Incidental teaching.mp.
4 Enhanced Milieu Teaching.mp. or EMT.ti,ab.
5 Pivotal Response.mp. or PRT.ti,ab.
6 SCERTS.mp.
7 early achievements.mp.
8 natural language.mp.
9 Naturalistic Developmental Behavioral Intervention*.mp.
10 early intervention/
11 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10
12 exp Pervasive Developmental Disorders/
13 (autis* or ASD or ASDs or PDD or PDDs).tw.
14 pervasive developmental disorder$.tw.
15 (asperg$ not aspergill$).tw.
16 kanner$.tw.
17 12 or 13 or 14 or 15 or 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 (school adj2 age*).ti,ab.
20 18 or 19
21 11 and 17 and 20

APA PsycInfo <1806 to February Week 3 2023>

1 Early Start Denver Model.mp.
2 ESDM.ti,ab.
3 Incidental teaching.mp.
4 Enhanced Milieu Teaching.mp. or EMT.ti,ab.
5 Pivotal Response.mp. or PRT.ti,ab.
6 SCERTS.mp.

7 early achievements.mp.
8 natural language.mp.
9 Naturalistic Developmental Behavioral Intervention*.mp.
10 early intervention/
11 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10
12 exp Pervasive Developmental Disorders/
13 (autis* or ASD or ASDs or PDD or PDDs).tw.
14 pervasive developmental disorder$.tw.
15 (asperg$ not aspergill$).tw.
16 kanner$.tw.
17 12 or 13 or 14 or 15 or 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 (school adj2 age*).ti,ab.
20 18 or 19
21 11 and 17 and 20
22 limit 21 to yr="2020 -Current"

CINAHL

S1"Early Start Denver Model"
S2TI ESDM OR AB ESDM
S3"Incidental teaching"
S4"Enhanced Milieu Teaching"
S5"Pivotal Response"
S6SCERTS
S7"early achievements"
S8 "Naturalistic Developmental Behavioral Intervention" OR "Naturalistic Developmental BehavioralInterventions"
S9 S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S7 OR S8

CINAHL EbscoHOST 2020-2023

S1 "Early Start Denver Model"
S2 TI ESDM OR AB ESDM
S3 "Incidental teaching"
S4 "Enhanced Milieu Teaching"
S5 "Pivotal Response"
S6 SCERTS
S7 "early achievements"
S8 "Naturalistic Developmental Behavioral Intervention" OR "Naturalistic Developmental BehavioralInterventions"

S9 S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S7 OR S8
Limitatori - Data di pubblicazione: 2020-2023

Web of Science

1. TS= ("Early Start Denver Model")
2. TS=("Incidental teaching")
3. TS=("Enhanced Milieu Teaching")
4. TS="Pivotal Response"
5. TS=SCERTS
6. TS= ("early achievements")
7. TS= ("Naturalistic Developmental Behavioral Intervention" OR "Naturalistic Developmental Interventions")
8. #7 OR #6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1
9. TS= ((autis* or ASD or ASDs or PDD))
10. TS= ("pervasive developmental disorder" OR "pervasive developmental disorders" OR kanner* OR asperg*)
11. #10 OR #9
12. #11 AND #8

Web of Science update

1: TS= ("Early Start Denver Model") OR TS=("Incidental teaching") OR TS=("Enhanced Milieu Teaching") OR TS="Pivotal Response" OR TS=SCERTS OR TS= ("early achievements") OR TS= ("Naturalistic Developmental Behavioral Intervention" OR "Naturalistic Developmental Interventions")
2: TS= (autis* or ASD or ASDs or PDD) OR TS= ("pervasive developmental disorder" OR "pervasive developmental disorders" OR kanner* OR asperg*)
3: #1 AND #2

Processo di selezione degli studi di efficacia e sicurezza

Prisma flow diagram 2020

Update 2023

Previous studies
Identification of new studies via databases and registers
Identification of new studies via other methods
Identification
Screening
Included
Studies included in previous version of review (n = 8 full text)
Records identified from database and registers (n = 1612)
Records removed *before screening*:
Duplicate records removed (n = 800+23)
Records identified from citation seraching (n = 22)
Records screened
(n = 789)
Records excluded for title and abstract
(n = 650)
Reports assessed for eligibility
(n = 139)
Reports excluded with reasons*(n=131)
Reports assessed for eligibility
(n = 23)
Reports excluded with reasons* (n=20)
*Si veda la Tabella "Referenze escluse nel processo di aggiornamento"
New studies included in review
(n =11)
Total studies included in review
(n =19)

Tabella. Referenze escluse nel processo di aggiornamento

	Referenza			Motivo di esclusione
	Titolo	Anno	Autori	
	The Early Start Denver Model Intervention and Mu Rhythm Attenuation in Autism Spectrum Disorders	2022	Aaronson *et al.*	Analisi secondaria
	Parent training intervention for autism symptoms, functional emotional development, and parental stress in children with autism disorder: a randomized clinical trial	2021	Akhani *et al.*	Wrong intervention
	Training siblings in pivotal response treatment: Impact on sibling interactions and psychosocial well-being	2020	Allclair *et al.*	Wrong comparison or study design
	Differential Predictors of Response to Early Start Denver Model vs. Early Intensive Behavioral Intervention in Young Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis	2022	Asta *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Preschool Peer Social Intervention (PPSI) to Enhance Social Play, Interaction, and Conversation: study Outcomes	2020	Bauminger-Zviely *et al.*	Wrong intervention
	Peer-mediated pivotal response treatment at school for children with autism spectrum disorder	2021	Boudreau *et al.*	Wrong comparison or study design
	The Efficacy of Pivotal Response Treatment in Teaching Question-Asking Initiations to Young Turkish Children with Autism Spectrum Disorder	2021	Bozkus-Genc *et al.*	Wrong comparison or study design
	Effectiveness of a parent-mediated intervention for toddlers with autism spectrum disorder: evidence from a large community implementation	2022	Brian *et al.*	Wrong intervention
	Naturalistic developmental behavioral interventions for autism spectrum disorder	2020	Bruinsma *et al.*	Non reperito
	ECHO Autism: Early Intervention Connecting Community Professionals to Increase Access to Best Practice Autism Intervention	2022	Buranova *et al.*	Wrong comparison or study design
	Beyond intervention into daily life: A systematic review of generalisation following social communication interventions for young children with autism	2020	Carruthers *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Short-term low-intensity Early Start Denver Model program implemented in regional hospitals in Northern Taiwan	2022	Chiang *et al.*	Wrong comparison or study design
	Caregiver Language Input Supports Sentence Diversity in Young Children With Autism Spectrum Disorder	2022	Clark-Whitney *et al.*	Valuatta come fonte di studi
	Understanding the Effects of Naturalistic Developmental Behavioral Interventions: A Project AIM Meta-analysis	2021	Crank *et al.*	Valuatta come fonte di studi
	Impact of Three Kinds of Early Interventions on Developmental Profile in Toddlers with Autism Spectrum Disorder	2022	Cucinotta *et al.*	Wrong comparison or study design
	An initial trial of OPT-In-Early: an online training program for caregivers of autistic children	2022	Dai *et al.*	Wrong intervention

	Development and Acceptability of a New Program for Caregivers of Children with Autism Spectrum Disorder: Online Parent Training in Early Behavioral Intervention	2021	Dai *et al.*.	Wrong intervention
	The Efficacy of Early Interventions for Children with Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis	2022	Daniolou *et al.*	Wrong publication type
	Caregiver responsiveness as a mechanism to improve social communication in toddlers: secondary analysis of a randomized controlled trial	2021	Davis *et al.*	Wrong intervention
	Self-initiations in young children with autism during Pivotal Response Treatment with and without robot assistance	2020	De Korte *et al.*	Wrong comparison or study design
	Pivotal Response Treatment (PRT) - Parent Group Training for Young Children with Autism Spectrum Disorder: A Qualitative Study on Perspectives of Parents	2022	de Korte *et al.*	Wrong comparison or study design
	Remote Intensive Parent-Implemented Intervention for Young Children on the Autism Spectrum During Covid-19: The Experience of Parents and Therapists	2022	de Wilde *et al.*	Wrong intervention
	The effectiveness of parent training for children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analyses	2020	Deb *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Parent-mediated play-based interventions to improve social communication and language skills of preschool autistic children: A systematic review and meta-analysis protocol	2022	Deniz *et al.*	Wrong publication type
	Feasibility and Outcomes of the Early Start Denver Model Delivered within the Public Health System of the Friuli Venezia Giulia Italian Region	2021	Devescovi *et al.*	Wrong comparison or study design
	Naturalistic interventions to improve prelinguistic communication for children with autism spectrum disorder: A systematic review	2020	Dubin *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Parent-implemented early social communication intervention for young children with autism spectrum disorder	2021	Erturk *et al.*	Wrong comparison or study design
	How Much Instructional Time Is Necessary? Mid-intervention Results of Fundamental Movement Skills Training Within ABA Early Intervention Centers	2020	Felzer-Kim *et al.*.	Wrong intervention
	Implementation of Early Achievements for Childcare Providers: A cluster-randomized controlled trial	2020	Feuerstein *et al.*	Non estraibili I dati
	A Systematic Review of Linguistic and Verbal Behavior Outcomes of Pivotal Response Treatment	2020	Forbes *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Early intervention for very young children with or at high likelihood for autism spectrum disorder: An overview of reviews	2022	Franz *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Empirically based developmental and behavioral intervention programs targeting the core symptoms and language development in toddlers and preschool children with autism spectrum disorder	2020	Freitag *et al.*	Lingua tedesca
	The Effects of Early Intervention on Social Communication Outcomes for Children with Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis	2020	Fuller *et al.*	Valutata come fonte di studi

	The Effects of the Early Start Denver Model for Children with Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis	2020	Fuller *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Autism spectrum disorders in young children: The Early Start Denver Model (ASDM)	2021	Fuller *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Quickstart for toddlers with autism spectrum disorder: A preliminary report of an adapted community-based early intervention program	2022	Gaines *et al.*	Wrong comparison or study design
	Effect of parental training based on Early Start Denver Model combined with intensive training on children with autism spectrum disorder and its impact on parenting stress	2020	Gao *et al.*	Lingua cinese
	4.1 PIVOTAL RESPONSE TREATMENT: APPLICATION TO NEW POPULATIONS AND SERVICE-DELIVERY MODELS	2020	Gengoux *et al.*	Wrong publication type
	Naturalistic Communication Training for Early Intervention Providers and Latinx Parents of Children with Signs of Autism	2022	Gevarter *et al.*	Wrong comparison or study design
	Play-based interventions to support social and communication development in autistic children aged 2-8 years: A scoping review	2021	Gibson *et al.*	Wrong publication type
	Correction: Efficacy of psychosocial interventions for autism spectrum disorder: An umbrella review	2022	Gosling *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Intervention during the prodromal stages of autism spectrum disorder	2020	Green *et al.*	Non reperito
	4.3 INITIAL EFFICACY OF A SHORT-TERM PARENT-MEDIATED INTERVENTION FOR CORE SOCIAL COMMUNICATION SKILLS: BABY JASPER	2020	Gulsrud *et al.*	Non reperito
	Improvement of Autism Symptoms After Comprehensive Intensive Early Interventions in Community Settings	2021	Haglund *et al.*	Wrong comparison or study design
	Generalized Effects of Naturalistic Social Communication Intervention for Minimally Verbal Children with Autism	2021	Hampton *et al.*	Wrong intervention
	One-year outcomes of low-intensity behavioral interventions among Japanese preschoolers with autism spectrum disorders: Community-based study	2020	Haraguchi *et al.*	Wrong study design
	NOVEL EARLY INTERVENTION IN AUTISM SPECTRUM DISORDER: BASIC PRINCIPLES AND NEW RESEARCH	2020	Hardan *et al.*	Wrong publication type
	Parent-Implemented Language Intervention for Teaching Enhanced Milieu Teaching Strategies to Parents of Low-Socioeconomic Status	2020	Hatcher *et al.*	Wrong comparison or study design
	The effects of parent-implemented language interventions on child linguistic outcomes: A meta-analysis	2020	Heidlage *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Short-term and highly intensive early intervention FIAS: Two-year outcome results and factors of influence	2020	Herbrecht *et al.*	Wrong comparison or study design
	Autism Spectrum Disorder: A Review	2023	Hirota *et al.*	Valutata come fonte di studi
	The Early Start Denver Model (ESDM)	2020	Howard *et al.*	Wrong publication type

	The implementation of reciprocal imitation training in a Part C early intervention setting: a stepped-wedge pragmatic trial	2021	Ibañez *et al*.	Wrong intervention
	The comparison of the effectiveness of Enhanced Milieu Teaching (EMT) delivered in face-to- face and telepractice formats on improving communication skills of children with Autism spectrum disorder	2021	Irct20210507051213N	Non reperito
	A Review of Parent-Implemented Early Start Denver Model for Children with Autism Spectrum Disorder	2022	Jhuo *et al*.	Valutata come fonte di studi
	Varied treatment response in young children with autism: A relative comparison of structured and naturalistic behavioral approaches	2020	Jobin *et al*.	Wrong comparison or study design
	The JASPER model for children with autism: Promoting Joint Attention, Symbolic Play, Engagement, and Regulation	2022	Kasari *et al*.	Wrong publication type
	Study protocol of the multi-centre, randomised controlled trial of the Frankfurt Early Intervention Programme A-FFIP versus early intervention as usual for toddlers and preschool children with Autism Spectrum Disorder (A-FFIP study)	2020	Kitzerow *et al*.	protocol
	Case-control study of the low intensive autism-specific early behavioral intervention A-FFIP: Outcome after one year	2020	Kitzerow *et al*.	Wrong comparison or study design
	Implementation of Video Feedback Within a Community Based Naturalistic Developmental Behavioral Intervention Program for Toddlers With ASD: pilot Study	2021	Klein *et al*.	Wrong comparison or study design
	Systematic Intervention for Children with Autism Spectrum Disorder and Integration in Regular School Classes: A Naturalistic Study	2021	Kotsopoulos *et al*.	Wrong intervention
	Behavioral Approaches to Assessment and Early Intervention for Severe Problem Behavior in Intellectual and Developmental Disabilities	2020	Kurtz *et al*.	Valutata come fonte di studi
	Modifying a naturalistic language intervention for use in an elementary school classroom	2020	Lane *et al*.	Wrong intervention
	Handbook of applied behavior analysis interventions for autism: Integrating research into practice	2022	Leaf *et al*.	Non reperito
	The Role of Naturalistic Developmental Behavioral Interventions in Early Intervention for Autistic Toddlers: An Observational Study	2023	Lee *et al*.	Wrong comparison or study design
	PRESS-Play: Musical Engagement as a Motivating Platform for Social Interaction and Social Play in Young Children with ASD	2020	Lense *et al*.	Walutata come fonte di studi
	Home-based early behavioral interventions for young children with autism spectrum disorder	2022	Lim *et al*.	Valutata come fonte di studi
	Preliminary clinical outcomes of a short-term low-intensity Early Start Denver Model implemented in the Taiwanese public health system	2020	Lin *et al*.	Wrong comparison or study design
	An Intervention Study on Children's Healthy Joint Attention Skills Based on a Mixed Instructional Approach of DTT and PRT	2022	Liu *et al*.	Wrong comparison or study design

	Treatment of Preschool Children With Autism Spectrum Disorder: a Trial to Evaluate a Learning Style Profile Intervention Program in China	2022	Ma *et al.*	Wrong comparison or study design
	Using telehealth parent training to teach Chinese parents of children with ASD to implement incidental teaching	2022	Ma *et al.*	Wrong comparison or study design
	A Systematic Review of Intervention Intensity in Pivotal Response Training and Scripting Research	2023	Ma *et al.*	Non reperita
	Dissemination of Early Intervention Program for Preschool Children on the Autism Spectrum into Community Settings: An Evaluation	2022	Masi *et al.*	Wrong comparison or study design
	Clinical outcomes and associated predictors of early intervention in autism spectrum disorder: a study protocol	2021	Masi *et al.*	Protocollo
	Connecting the Dots: a cluster-randomized clinical trial integrating standardized autism spectrum disorders screening, high-quality treatment, and long-term outcomes	2021	McClure *et al.*	Protocollo
	Peer-mediated pivotal response training	2021	McCoy *et al.*	Non reperito
	Effects of pivotal response treatment on reciprocal vocal contingency in a randomized controlled trial of children with autism spectrum disorder	2020	McDaniel *et al.*	Analisi secondaria
	Effectiveness of Responsivity Intervention Strategies on Prelinguistic and Language Outcomes for Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Group and Single Case Studies	2022	McDaniel *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Incidental teaching research: Early beginnings through recent innovations	2022	McGee *et al.*	Non reperito
	Overview of the Early Start Denver Model	2022	Mello *et al.*	Non reperito
	A Randomized, Community-Based Feasibility Trial of Modified ESDM for Toddlers with Suspected Autism	2022	Mirenda *et al.*	Wrong intervention
	Corrigendum to "A pilot study of a culturally adapted early intervention for young children with autism spectrum disorders in China"	2022	No authorship, indicated	Wrong publication type
	Effects of pivotal response treatment (PRT) for children with autism spectrum disorders (ASD): A systematic review	2020	Ona *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Coaching parents of young children with autism and minimal to no vocal speech in naturalistic developmental behavioral strategies using strength-based video feedback	2023	Ousley *et al.*	Wrong comparison or study design
	Incorporating Video Feedback Within a Parent-Implemented Naturalistic Developmental Behavioral Intervention Package Via Telepractice	2022	Ousley *et al.*	Wrong comparison or study design
	Coaching parents of young children with autism and minimal to no vocal speech in naturalistic developmental behavioral strategies using strength-based video feedback	2023	Ousley, Ciara L.	Wrong comparison or study design
	A Systematic Review of Family-Mediated Social Communication Interventions for Young Children with Autism	2022	Pacia *et al.*	Valutata come fonte di studi

	Early results from a combined low-intensive psychoeducational intervention for preschoolers with autism spectrum disorder	2020	Panerai *et al.*	Wrong comparison or study design
	Super responders: Predicting language gains from JASPER among limited language children with autism spectrum disorder	2022	Panganiban *et al.*	Wrong intervention
	Parent-mediated intervention training for caregivers of children with developmental differences in Zambia	2023	Pierucci *et al.*	Wrong population
	Early interventions for young children with autism spectrum disorder	2020	Pizzano *et al.*	Non reperito
	A culturally adapted telehealth intervention for parents of children with autism in China	2023	Qu *et al.*	Wrong comparison or study design
	Early intervention in autism spectrum disorder: An integrative literature review	2022	Ribeiro *et al.*	Wrong comparison or study design
	Feasibility of delivering parent-implemented NDBI interventions in low-resource regions: a pilot randomized controlled study	2022	Rogers *et al.*	Wrong population
	A Multisite Randomized Controlled Trial Comparing the Effects of Intervention Intensity and Intervention Style on Outcomes for Young Children With Autism	2021	Rogers *et al.*	Wrong comparison or study design
	Pragmatic contributions to early vocabulary and social communication in young autistic children with language and cognitive delays	2022	Rollins	No RCT analisi secondaria
	Effects of a parent training using telehealth: Equity and access to early intervention for rural families	2020	Rooks-Ellis *et al.*	Wrong comparison or study design
	Motivational behavioral group treatment for social deficits in preschool children with autism: Impact on talkativeness with typically developing peers	2020	Ruiz *et al.*	Non estraibili I dati
	Project AIM: Autism intervention meta-analysis for studies of young children	2020	Sandbank *et al.*	Già incluso
	Parents' application of mediated learning principles as predictors of toddler social initiations	2022	Schertz *et al.*	Già incluso
	Considering future directions in NDBI	2020	Schreibman *et al.*	Non reperito
	Glocalizing project ImPACT: Feasibility, acceptability and preliminary outcomes of a parent-mediated social communication intervention for autism adapted to the Indian context	2020	Sengupta *et al.*	Wrong intervention
	Cognitive, Language, and Behavioral Outcomes in Children With Autism Spectrum Disorders Exposed to Early Comprehensive Treatment Models: A Meta-Analysis and Meta-Regression	2021	Shi *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Joint engagement is a potential mechanism leading to increased initiations of joint attention and downstream effects on language: JASPER early intervention for children with ASD	2021	Shih *et al.*	Wrong publication type
	Exploring coaching and follow-up supports in community-implemented caregiver-mediated JASPER intervention	2021	Shire *et al.*	Wrong intervention

	Peer engagement in toddlers with autism: community implementation of dyadic and individual Joint Attention, Symbolic Play, Engagement, and Regulation intervention	2020	Shire *et al.*	Wrong comparison or study design
	6.21 Teaching Parents to Facilitate Interaction Between Young Children With Autism Spectrum Disorder and Typically Developing Peers	2021	Shkel *et al.*	Wrong publication type
	Micro-Analyses Reveal Increased Parent-Child Positive Affect in Children with Poorer Adaptive Functioning Receiving the ESDM	2022	Sinai-Gavrilov *et al.*	Wrong comparison or study design
	Integrating the Early Start Denver Model into Israeli community autism spectrum disorder preschools: Effectiveness and treatment response predictors	2020	Sinai-Gavrilov *et al.*	Wrong comparison or study design
	Testing the effects of a pilot listening comprehension and vocabulary intervention for individuals with autism	2020	Solari *et al.*	Wrong intervention
	Measuring parent strategy use in early intervention: Reliability and validity of the Naturalistic Developmental Behavioral Intervention Fidelity Rating Scale across strategy types	2021	Sone *et al.*	Wrong outcome
	Project ImPACT for Toddlers: pilot outcomes of a community adaptation of an intervention for autism risk	2020	Stahmer *et al.*	Wrong comparison or study design
	A Waitlist Randomized Implementation Trial of Classroom Pivotal Response Teaching for Students With Autism	2022	Stahmer *et al.*	Wrong comparison or study design
	Exploring the impact of early intervention on toddlers with ADD and their parents	2022	Stover	Wrong intervention
	Caregiver-implemented intervention for young children with autism spectrum disorder: A systematic review of coaching components	2020	Tomeny *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Social Cognitive Interventions for Adolescents with Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review	2020	Tsengv *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Meta-analysis supports naturalistic developmental behavioral interventions as a promising approach for improving a range of outcomes for children with autism spectrum disorder	2020	Tupou *et al.*	Wrong publication type
	Evaluation of a brief teacher coaching program for delivering an early intervention program to preschoolers with autism spectrum disorder	2020	Tupou *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Examining Effectiveness and Predictors of Treatment Response of Pivotal Response Treatment in Autism: An Umbrella Review and a Meta-Analysis	2021	Uljarevic *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Adherence and acceptability of a robot-assisted Pivotal Response Treatment protocol for children with autism spectrum disorder	2020	van den Berk-Smeekens *et al.*	Wrong outcome
	The Effects of Long-Term Child-Robot Interaction on the Attention and the Engagement of Children with Autism	2020	van Otterdijk *et al.*	Non reperito
	The effects of early parenting on autism spectrum disorder	2020	vc9n, R. B. R.	Non reperito
	Training Teachers to Implement Classroom Pivotal Response Teaching during Small-group Instruction: A Pilot Study	2021	Verschuur *et al.*	Wrong comparison or study design

	Pivotal response treatment: A study into the relationship between therapist characteristics and fidelity of implementation	2020	Verschuur *et al*.	Wrong outcome
	Evaluation of Low-intensity Therapist-Delivered Intervention in Addition to Parent Coaching for Young Children with Autism Spectrum Disorder	2022	Waddington *et al*.	Non reperito
	Examining a stepped-care telehealth program for parents of young children with autism: a proof-of-concept trial	2021	Wainer *et al*.	Wrong intervention
	A meta-analysis of the effect of the Early Start Denver Model in children with autism spectrum disorder	2022	Wang *et al*.	Valutata come fonte di studi
	Early behavioral interventions for children and adolescents with autism spectrum disorder in routine clinical care: A systematic review and meta-analysis	2022	Wergeland *et al*.	Wrong publication type
	Effectiveness of the SCERTS Model-Based Interventions for Autistic Children: A Systematic Review	2022	Yi *et al*.	Valutata come fonte di studi
	Interaction of Treatment Intensity and Autism Severity on Frequency and Maturity of Spontaneous Communication in Toddlers with Autism Spectrum Disorder	2020	Yoder *et al*.	Wrong comparison or study design
	The effectiveness of early parental coaching in the autism spectrum disorder	2021	Malucelli *et al*.	Wrong intervention
	Outcomes and moderators of Early Start Denver Model intervention in young children with autism spectrum disorder delivered in a mixed individual and group setting	2020	Contaldo *et al*.	Wrong comparison or study design
	Understanding the effects of naturalistic developmental behavioral interventions: a project AIM meta-analysis.	2021	Crank *et al*.	Valutata come fonte di studi
	Effectivity of Play-Based Interventions in Children with Autism Spectrum Disorder and Their Parents: A Systematic Review	2023	Dijkstra-de Neijs *et al*.	Valutata come fonte di studi
	The Feasibility and Effectiveness of PASS Plus, A Lay Health Worker Delivered Comprehensive Intervention for Autism Spectrum Disorders: Pilot RCT in a Rural Low and Middle Income Country Setting.	2019	Divan *et al*.	Wrong intervention
	Distinct Patterns of Cognitive Outcome in Young Children With Autism Spectrum Disorder Receiving the Early Start Denver Model.	2022	Godel *et al*.	Wrong comparison or study design
	Enhanced milieu teaching for children with autism spectrum disorder in South Africa	2019	Hampton *et al*.	Wrong intervention
	Feasibility and Outcomes of the Early Start Denver Model Implemented with Low Intensity in a Community Setting in Austria	2019	Holzinger *et al*.	Wrong comparison or study design
	Treating Anxiety and Social Deficits in Children with Autism Spectrum Disorder in Two Schools in Nairobi, Kenya.	2019.	Ireri *et al*.	Wrong intervention
	Pivotal response treatment for prompting social behaviors of Korean American children with autism.	2019	Kim Sunyoung	Wrong comparison or study design
	Attention to Face as a Predictor of Developmental Change and Treatment Outcome in Young Children with Autism Spectrum Disorder	2021	Latreche *et al*.	Wrong comparison or study design

	Brief Report: A Pilot Online Pivotal Response Treatment Training Program for Parents of Toddlers with Autism Spectrum Disorder	2020	McGarry *et al*.	Wrong comparison or study design
	What are we targeting when we treat autism spectrum disorder? A systematic review of 406 clinical trials.	2020	Provenzani *et al*.	Valutata come fonte di studi
	Enhancing low-intensity coaching in parent implemented Early Start Denver Model intervention for early autism: A randomized comparison treatment trial	2019	Rogers *et al*.	Wrong comparison or study design
	A Multisite Randomized Controlled Two-Phase Trial of the Early Start Denver Model Compared to Treatment as Usual	2019	Rogers *et al*.	Wrong comparison or study design
	The utility of LENA as an indicator of developmental outcomes for young children with autism.	2022	Sulek *et al*.	Wrong comparison or study design
	The Efficacy of Early Start Denver Model Intervention in Young Children with Autism Spectrum Disorder Within Japan: A Preliminary Study	2021	Tateno	Wrong design
	Meta-analysis of naturalistic developmental behavioral interventions for young children with autism spectrum disorder	2019	Tiede *et al*.	Valutata come fonte di studi
	Outcomes of children receiving Group Early Start Denver Model in an inclusive versus autism specific setting: A pilot randomized controlled trial.	2019	Vivanti *et al*.	Wrong comparison or study design
	Efficacy analysis of Early Start Denver model in children with autism spectrum disorder	2019	Wang *et al*.	Lingua cinese
	Does Treatment Fidelity of the Early Start Denver Model Impact Skill Acquisition in Young Children with Autism?	2023	Zitter *et al*.	Wrong comparison or study design

Evidence to Decision Framework

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare intervento naturalistico evolutivo comportamentale (ICEN)?	
POPOLAZIONE:	Bambini e adolescenti con ASD
INTERVENTO:	intervento naturalistico evolutivo comportamentale (ICEN) comprensivo individuale
CONFRONTO:	nessun intervento o treatment as usual
ESITI PRINCIPALI:	1.1 Sintomi Core_Comunicazione/Interazione sociale; valutata dal clinico con le scale: VABS I e II (comm/socializ); Modified ADOS Social Affect; CMAE (Soc. Interaction); BOSCC; SRS-2 (Soc. Comm); ABC (Soc. withdral); 1.2 Sintomi Core_Comunicazione/interazione sociale valutata dal genitore con le scale: VABS II comunication/socialization; 1.3 Sintomi Core_Comunicazione/interazione sociale; valutata dall' insegnante con le scale: SRS; SSRS; 1.4 Sintomi Core_comportamenti interessi attività ristretti e ripetitivi; Valutata dal clinico con le scale: RBS; ADOS (Restrictive and Repetitive subs); ABC (stereotypic behavior) ; 1.5 Comportamento; Valutata dall' insegnante con la scala: SSRS (Problem behaviours); 1.6 Abilità adattive; Valutata dal clinico/ricercatore con le scale: VABS I e II VABS-II Adaptive Behavior Composite (ABC) score; 1.7 Abilità adattive; Valutata dal genitore con le scale: VABS-II Adaptive Behavior Composite (ABC) score; 1.8 Stress dei genitori; Valutata dal genitore, con la scala: QRS Total Parenting Stress; 1.9 Abilità di linguaggio; Valutata dal clinico con le seguenti scale : MSEL; PLS-5 ; 1.10 Funzionamento/miglioramento globale; Valutato dal clinico con le scale: ADOS Severity Score; CARS-Chinese vers. (behavioral rating scale); ADOS-2 CSS; CGI-S: CGI-I subscale; 1.11 Funzionamento/miglioramento globale; Valutata dall' insegnante con la scala: BRIEF [Teacher form]- GEC ; 1.12 Attenzione Condivisa; Valutata dal Clinico con la scala: Joint attention_Orienting to social, nonsocial and joint attention stimuli ; 1.13 Imitazione; Valutata dal Clinico con la scala: Imitative Sequences (Rogers SJ, 2003); 1.14 Dis-regolazione emotiva (Irritabilità); Valutata dal Clinico con la scala: Aberrant Behavior Checklist (ABC)_Irritability; 1.15 Abilità di linguaggio Recettivo; Valutata dal Clinico con le scale: MSEL (Receptive Language);MCDI (Words and gestures); PPVT-4 ; 1.16 Abilità cognitive; Valutata dal Clinico con le scale: MSEL DQ; 1.17 Abilità di linguaggio Espressivo; Valutata dal Clinico con le scale: EOWVP; EVT-2; MSEL (EL), MacArthur-Bates CDI (prod 680/396 words); PLS-5_(Exp St Score); MSEL (Exp Lang Skills); 1.18 Abilità motorie; Valutata dal clinico con la scala: MSEL (fine motor); VABS (motor skills); 1.19 Abilità motorie; Valutata dal genitore con la scala VABS motor skills; 1.20 Ritenzione in trattamento;
SETTING:	Ambulatoriale e Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Servizio Sanitario Nazionale
BACKGROUND:	Linee Guida ISS sulla diagnosi e trattamento di bambini ed adolescenti con ASD
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti

(determinando la direzione e forza della raccomandazione): Arduino Maurizio, Bellosio Cristina, Biasci Sandra, Buono Serafino, Cappa Corrado, Cordò Concetta, Di Tommaso Emanuela, Duff Clelia Maria, Massagli Angelo, Molteni Massimo, Nardocci Francesco, Reali Laura, Tancredi Raffaella, Valeri Giovanni, Venturini Lorella, Zuddas Alessandro. Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: nessuno. Membri assenti: Felici Claudia, Schünemann Holger.

Tutti i membri hanno approvato la formulazione del testo della raccomandazione sottoposta a consultazione pubblica, revisione esterna e la formulazione finale del testo della raccomandazione

Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Si veda **Premessa** e **Interventi naturalistici evolutivi comportamentali comprensivi individuali** della sezione **INTERVENTI TERAPEUTICI RIABILITATIVI/ABILITATIVI** della Linea Guida	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ● Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non lo so	Si veda **Appendice A** e l'**Appendice B** per le analisi di sottogruppo	12 membri hanno votato il giudizio piccolo; 4 membri hanno votato il giudizio moderato; 2 membri assenti. Il panel seleziona il giudizio Piccolo ed osserva che gli interventi naturalistici evolutivi comportamentale (ICEN) comprensivi individuali presentano efficacia (talvolta) moderata su

		alcune funzioni specifiche (linguaggio, abilità adattive, abilità cognitive). Il panel fa presente che tali stime sono basate su misurazioni fatte con i genitori e non in cieco.

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non lo so	Si veda **Appendice A** e l'**Appendice B** per le analisi di sottogruppo	

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	La qualità delle prove è stata abbassata principalmente per imprecisione, dato il basso numero di partecipanti nei trial, per le modalità di conduzione relative alla cecità (performance e detection bias), al bias di reporting e all'incertezza nel selection bias. Inoltre, molti dati relativi agli effetti sugli esiti considerati provengono da un numero di studi limitato. Complessivamente la qualità delle prove è "molto bassa" (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa).	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente importante incertezza o	Dalla ricerca di letteratura sono stati individuati due studi (McConachie et al., 2015, McConachie et al., 2018)) che riportano i risultati di un progetto (il progetto MeASURe) che aveva i seguenti obiettivi: a. Identificare ed esaminare gli strumenti utilizzati per la valutazione degli esiti in bambini con ASD	

variabilità
● Probabilmente non importante incertezza o variabilità
○ Nessuna importante incertezza o variabilità

b. Identificare quali esiti sono importanti per i genitori di bambini con ASD per il monitoraggio dei progressi nel tempo.
Per rispondere a questi due obiettivi il progetto prevedeva:
1) una revisione della letteratura qualitativa, usando le banche dati MEDLINE, CINAHL e PsycINFO (fino a dicembre 2012);
2) una consultazione - tramite gruppi e via e-mail – con le famiglie di bambini ed adolescenti con disturbo dello spettro autistico;
3) un sondaggio attraverso reti di professionisti della salute, dell'istruzione e ricercatori per esplorare quali esiti sono più spesso misurati dai professionisti della prima infanzia nel monitorare i progressi dei bambini.

Risultati
È stata riscontrata una notevole differenza tra gli esiti valutati importanti dai genitori e gli esiti più frequentemente misurati da clinici ed educatori. L'esperienza dei genitori con i loro figli li portano a enfatizzare risultati come il benessere emotivo dei bambini ed il loro funzionamento all'interno del nucleo famigliare. I clinici e gli educatori hanno riconosciuto di essere portati a misurare, invece, ciò per cui hanno gli strumenti. Inoltre, hanno riconosciuto che la loro pratica è influenzata da un'enfasi sulle caratteristiche dei sintomi core che definiscono lo spettro del disturbo autistico e sui disturbi del comportamento; quindi, sono più portati a pensare come il bambino agisce sull'ambiente piuttosto che vedere come il bambino è influenzato dall' ambiente.
In seguito alla consultazione con i genitori, sono stati selezionati e discussi gli esiti legati a difficoltà funzionali, indicatori di livelli di attività, indicatori di relazioni sociali ed esiti legati alla famiglia. Di seguito sono riportati i primi 10 esiti con la seguente gerarchia dal primo all'ultimo in ordine di importanza:

Esito	Punteggio
Felicità	1
Ansia	2
Disagio se si viene toccati, ipersensibilità a luci o rumori troppo forti	3,5
Auto stima	3,5
Angoscia	5
Comprensione di immagini e risoluzione di problemi utilizzando il ragionamento visivo	7
Relazioni con fratelli e sorelle	7
Stress genitoriale (insonnia, sintomi fisici)	7
Aggressività	10
Insonnia notturna	10
Esclusione sociale	10

Bibliografia

- McConachie H, Parr JR, Glod M, Hanratty J, Livingstone N, Oono IP, Robalino S, Baird G, Beresford B, Charman T, Garland D, Green J, Gringras P, Jones G, Law J, Le Couteur AS, Macdonald G, McColl EM, Morris C, Rodgers J, Simonoff

	E, Terwee CB, Williams K. Systematic review of tools to measure outcomes for young children with autism spectrum disorder. *Health Technol Assess*. 2015 Jun;19(41):1-506 • McConachie H, Livingstone N, Morris C, Beresford B, Le Couteur A, Gringras P, Garland D, Jones G, Macdonald G, Williams K, Parr JR. Parents Suggest Which Indicators of Progress and Outcomes Should be Measured in Young Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018 Apr;48(4):1041-1051	

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so	Per i dettagli sugli effetti si veda il testo della Linea Guida	

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Costi molto elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non so	Vedi report analisi economica	13 membri votano il giudizio costi molto elevati; 3 membri votano il giudizio costi moderati Il Panel riconosce che le informazioni sulle risorse necessarie sono limitate e non pienamente

		trasferibili nel contesto italiano.
Qualità delle prove relative alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Vedi report analisi economica	
Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso	Vedi report analisi economica	
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Riduce l'equità ● Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità	La valutazione effettuata con l'aggiornamento del marzo 2023 non ha identificato ulteriori informazioni rispetto a quanto già reperito dalla ricerca sistematica della letteratura condotta su CENTRAL, OVID/Medline, Embase, PsycINFO e Web of Science, aggiornata al 13 febbraio 2020 e senza limiti per disegno di studio, abbiamo recuperato 3569 citazioni. Dalle 2610 citazioni	Il panel ha discusso ampiamente il tema dell'equità ed ha concluso per il giudizio" probabilmente riduce l'equità"

○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non lo so	rimaste dopo l'eliminazione dei duplicati non sono stati reperiti studi riportanti dati sull'equità.	considerando gli effetti dell'efficacia (piccoli) e dei costi (costi elevati). Inoltre, il Panel riconosce che in alcuni modelli ICEN comprensivi individuali, i costi per la famiglia potrebbero essere di particolare impatto e causare una riduzione dell'equità.

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non lo so	La valutazione effettuata con l'aggiornamento del marzo 2023 non ha identificato ulteriori informazioni rispetto a quanto già reperito dalla ricerca sistematica della letteratura condotta su CENTRAL, OVID/Medline, Embase, PsychINFO e Web of Science, aggiornata al 13 febbraio 2020 e senza limitazioni di anno o di disegno di studio, abbiamo recuperato 3569 citazioni. Delle 2610 citazioni rimaste dopo l'eliminazione dei duplicati, 43 sono state selezionate per la valutazione in full text. Dati sull'accettabilità del trattamento erano presenti in 14 studi, in particolare 6 studi per il sottotipo di intervento Early Start Denver Model, ESDM (Colombi *et al.*, 2018; Holzinger *et al.*, 2019; Vismara *et al.*, 2018; Vivanti *et al.*, 2014; Vivanti *et al.*, 2019; Zhou *et al.*, 2018), 1 studio per Enhanced milieu teaching (Hancock *et al.*, 2002), 7 studi per il Pivotal Response Training (Al-zayer, 2016; Boudreau *et al.*, 2019; McGarry *et al.*, 2020; Robinson, 2011; Suhrheinrich *et al.*, 2020; Verschuur *et al.*, 2017; Verschuur *et al.*, 2019), nessuno studio aveva dati relativi all'accettabilità degli interventi Social Communication/Emotional Regulation/Transactional Support (SCERTS), Incidental Teaching e Early Achievements. **ACCETTABILITÀ DEI GENITORI/CAREGIVER E DELLE FAMIGLIE** Lo studio di Al-zayer (Al-zayer 2016), 3 famiglie con bambini con ASD tra i 2 e i 9 anni, valutava l'insegnamento ai genitori dell'uso del trattamento PRT per migliorare la comunicazione sociale in contesti naturali. I genitori erano quasi tutti concordi circa una valutazione positiva rispetto a: il beneficio della formazione,	Il panel osserva che gli studi sono stati condotti dagli stessi gruppi e questo impedisce di generalizzare con certezza i risultati. Inoltre, il Panel osserva che l'ICEN comprensivo individuale potrebbe avere un effetto molto piccolo o nullo sul numero di partecipanti che completano lo studio (ritenzione in trattamento), ma le prove sono molto incerte.

	l'implementazione del modello PRT come parte della routine quotidiana, il cambiamento significativo nella comunicazione del bambino, la possibilità di insegnare altre abilità comunicative utilizzando il PRT. In generale, i genitori indicavano l'intervento come molto efficace e facile da implementare. Lo studio di Hancock e collaboratori (Hancock *et al.*, 2002), uno studio su 4 bambini con ASD valutava l'effetto dell'intervento Enhanced milieu teaching sull'acquisizione, il mantenimento e l'uso delle abilità linguistiche e di comunicazione sociale. I genitori erano molto soddisfatti: punteggio medio di 4,88 su una scala da 1 a 5. L'unica domanda che i genitori valutavano con meno di 5 punti era quella relativa al tempo richiesto per la formazione, i genitori volevano più sessioni per periodi di tempo più lunghi, circa 15/20 minuti a sessione. Lo studio di Holzinger e collaboratori (Holzinger*et al.*, 2019), 13 bambini con diagnosi di ASD, lo studio valutava la fattibilità e l'efficacia di un intervento con il modello ESDM implementato con bassa intensità in un servizio di comunità in Europa. Otto famiglie su 10 accettavano l'intervento a domicilio o al centro ESDM. Le famiglie si sentivano molto coinvolte nello svolgimento del programma. Le caratteristiche del programma quali il seguire l'interesse del bambino, la sua attenzione per il gioco e la voglia di interazione reciproca erano considerate importanti da quasi tutte le famiglie con punteggio medio di 3,9 su una scala a 4 punti. Lo studio di McGarry e collaboratori (McGarry 2020), valutava l'efficacia di un corso online per aiutare i genitori a implementare il trattamento PRT con bambini piccoli con ASD, 11 famiglie hanno completato il corso. La soddisfazione per il corso era valutata con una survey (punteggio da 0 = Fortemente in disaccordo a 5 = Fortemente d'accordo). I risultati mostravano che le famiglie ritenevano il corso chiaro e ben organizzato (media: 4.55), avrebbero raccomandato il corso ad un amico (media: 4.54), riferivano che il corso forniva una chiara comprensione del PRT (media: 4.27) e 2 su 8 genitori riferivano che il coinvolgimento sociale dei loro figli migliorava durante la partecipazione al corso (media: 3.91). Verschuu e collaboratori (Verschuur *et al.*, 2019), valutazione del training PRT per la creazione di opportunità comunicative su genitori e i loro bambini con ASD in due strutture di trattamento, valutando il PRT sia in sessioni di gruppo (studio 1) che in sessioni individuali (studio 2). Studio 1: 12 su 13 genitori, su una scala da 1 a 5, valutavano il programma come segue: la formazione altamente informativa (media= 4,39) e piacevole (media= 3,87); la pratica a casa (media= 4,73) e videofeedback (media= 4,58) erano ritenuti più informativi; erano invece ritenuti meno informativi i giochi di ruolo (media= 3,58). Dopo la formazione l'atteggiamento dei genitori verso il PRT era positivo (media= 4,42) e ritenevano che questo avesse favorito lo sviluppo dei loro figli e l'interazione con loro (in entrambi i casi media= 4,25). Nel complesso, valutavano il programma con un 8,00 in una scala da 1 a 10.	

	Studio 2: i genitori (n= 13), su una scala da 1 a 5, valutavano il programma come segue: la formazione al PRT come altamente informativa (media= 4,42) e piacevole (media= 4,23); la pratica guidata (media= 4,69) e videofeedback (media= 4,54) erano ritenuti più informativi; ritenevano meno informativi i giochi di ruolo (media= 4,23). Dopo la formazione l'atteggiamento dei genitori verso il PRT era positivo (media= 4,23) e ritenevano che questo avesse favorito lo sviluppo dei loro figli e l'interazione con loro (in entrambi i casi media= 4,08). Nel complesso, valutavano il programma con un 8,08 in una scala da 1 a 10. Vismara e collaboratori (Vismara *et al.*, 2018), un RCT che confrontava un programma di formazione dei genitori di bambini con ASD, ESMD (P-ESMD) svolto via web con un servizio standard di comunità. I genitori del gruppo P-ESMD erano più soddisfatti del loro programma e dell'utilizzo del sito web rispetto ai genitori del gruppo di controllo ($p < .01$), Due genitori del gruppo P-ESDM segnalavano occasionali difficoltà tecniche quando non hanno potuto accedere o utilizzare alcune funzioni del sito web. Vivanti e collaboratori (Vivanti *et al.*, 2014), valutava gli effetti dell'ESDM nel contesto di un servizio di assistenza comunitaria di lunga durata (rapporto bambini-staff 1:3) in bambini con ASD in età prescolare (n=27) confrontati con altri bambini con ASD che facevano un altro tipo di intervento (n=30). Per quanto attiene all'accettabilità: il tasso di ritenzione era > 90% per le famiglie e i risultati di un sondaggio sui genitori al post-trattamento (dopo 12 mesi nel programma) mostravano che il 90% dei genitori valutava il programma come altamente soddisfacente ed accettabile. Zhou e collaboratori (Zhou *et al.*, 2018), uno studio controllato non randomizzato, 58 partecipanti, confrontava un gruppo di bambini con ASD sottoposti ad un programma ad alta intensità per i genitori con ESDM (P-ESDM) con un gruppo di bambini di pari età non sottoposti ad intervento. I risultati del questionario mostravano che l'80% dei genitori era soddisfatto dell'intervento, e oltre il 90% di loro pensava di padroneggiare alcune delle tecniche di intervento ESDM. Dal loro feedback, sembrava essere necessario estendere l'intervento ai centri della comunità e agli asili per aiutare un maggior numero di bambini con ASD. La stima dell'effetto dell'intervento evolutivo comprensivo individuale sullo stress genitoriale, valutato da uno studio (Rogers *et al.*, 2012) è riportata in **Appendice A.** ***ACCETTABILITÀ DEGLI INSEGNANTI*** Holzinger e collaboratori (Holzinger *et al.*, 2019) 13 bambini, lo studio valutava la fattibilità e l'efficacia di un intervento con il modello ESDM implementato con bassa intensità in un servizio di comunità in Europa. Sette insegnanti che lavoravano con 5 bambini hanno risposto alla survey e tutti consideravano l'ESDM un approccio efficace, e 6 su 7 attribuivano all'ESDM il rapido sviluppo del bambino. Suhrheinrich e collaboratori (Suhrheinrich *et al.*, 2020), valutava i fattori che concorrono all'implementazione del PRT (classroom	

	pivotal response training, CPRT) in classi con bambini con ASD. Il punteggio al questionario indicava un'elevata soddisfazione dell'insegnante dopo il training (media: 4.37). I punteggi erano riferiti all'84% degli insegnanti (n = 82) ed indicavano che si sentivano sicuri della loro capacità di usare la CPRT con i loro studenti (media: 4.2) così come della loro capacità di usare la CPRT in gruppo in modo efficace (media: 4.18). ***Accettabilità dei bambini con ASD*** Colombi e collaboratori (Colombi *et al.*, 2018), 22 bambini con ASD, valutava l'efficacia dell'intervento del ESDM che si svolgeva in un centro per 6 ore a settimana per 6 mesi. Il tasso di ritenzione in trattamento dei bambini era del 95%. Robinson e collaboratori (Robinson *et al.*, 2011), 4 paraprofessionisiti e relativi studenti con ASD, lo studio valutava un pacchetto formativo composto da "modeling" e feedback video per implementare il trattamento PRT nel contesto scolastico inclusivo. L'accettabilità degli studenti consisteva nella valutazione dell'impatto del programma: i punteggi medi nella fase di baseline (da 1.4 a 3.9) aumentavano dopo l'intervento fino a punteggi medi di 4.1. Infine è stata valutata l'accettabilità da parte dei bambini con ASD attraverso la stima della ritenzione in trattamento dei partecipanti, calcolata con i dati estratti dagli RCT inclusi. Il risultato dell'analisi è riportato in **Appendice A.** ***ACCETTABILITÀ DEL PERSONALE E DEGLI ALTRI STAKEHOLDER*** Boudreau e collaboratori (Boudreau *et al.*, 2019), 29 stakeholder (24 educatori di scuola elementare, 5 fornitori di interventi precoci) valutava l'accettabilità e la fattibilità dell'intervento peer-mediato (PMI) che utilizzava il PRT. Le strategie naturalistiche del PRT rappresentavano il punto di forza dell'intervento ed erano quelle preferite dai partecipanti. Colombi e collaboratori (Colombi *et al.*, 2018), 22 bambini con ASD, valutava l'efficacia dell'intervento del ESDM in un centro per 6 ore a settimana per 6 mesi. Il tasso di ritenzione tra il personale era del 90%. Robinson e collaboratori (Robinson *et al.*, 2011), 4 paraprofessionisiti e relativi studenti con ASD, lo studio valutava un pacchetto formativo composto da "modeling" e feedback video per implementare il trattamento PRT nel contesto scolastico. Tutti esprimevano piena soddisfazione per la formazione e si sentivano più in grado di aiutare gli studenti. Tre professionisti su 4 valutavano entrambe le componenti "modeling" e videofeedback come le più utili, mentre 1 valutava il feedback video come il più utile. Inoltre, alla fine del programma, 3 su 4 riferivano di sentirsi molto a proprio agio e tutti avrebbero raccomandato la formazione ad altro personale.	

	Verschuu e collaboratori (Verschuur *et al.*, 2017), valutava l'efficacia della formazione dello staff (n=14) in una struttura di trattamento per bambini in età scolare con ASD al modello PRT per le interazioni uno-a-uno e la creazione di opportunità di situazioni domande-risposta. I membri dello staff valutavano, con un punteggio da 1 (forte disaccordo) a 5 (forte accordo), il training del PRT nel modo seguente: altamente efficace (media: 4.6), rilevante (media: 4.5) e soddisfacente (media = 4.2); il feedback video e quello scritto sono stati valutati come efficaci con punteggi medi di 4.8 e 4.7 e le tecniche del PRT durante le sessioni uno a uno erano ritenute altamente efficaci (media: 4.4) ma le occasioni di esercitarsi nei giorni di training erano valutate meno positivamente (media: 3.3). L'atteggiamento dei membri dello staff verso il PRT dopo l'intervento era positivo (media: 4.3) e i membri dello staff affermavano che lo avrebbero implementato il più possibile presso il centro di trattamento (media: 4). Vivanti e collaboratori (Vivanti *et al.*, 2014), valutava gli effetti dell'ESDM nel contesto di un servizio di assistenza comunitaria di lunga durata (rapporto bambini-staff 1:3) in bambini con ASD in età prescolare (n=27) confrontati con altri bambini con ASD che facevano un altro intervento (n=30). Per quanto attiene all'accettabilità: il tasso di ritenzione era > 90% per lo staff, i risultati di un sondaggio per il personale al post-trattamento (dopo 12 mesi nel programma) mostravano che l'80% valutava il programma come altamente soddisfacente e accettabile. Vivanti e collaboratori (Vivanti *et al.*, 2019), RCT, 44 bambini in età prescolare con ASD sottoposti ad un programma di gruppo ESMD per un anno scolastico in setting (classi) inclusive confrontati con classi specializzate. Il Sustained Shared Thinking and Emotional Well-Being (SSTEW) forniva la valutazione della qualità dell'insegnamento nelle aule dove erano collocati i partecipanti che era classificata come "buona" nel suo complesso, sia nel setting inclusivo che in quello specializzato. I punteggi delle sotto-scale variavano da adeguati a eccellenti, senza differenze sostanziali tra i due setting. Inoltre, dagli studi RCT inclusi nell'efficacia è stato possibile reperire i seguenti dati sull'accettabilità dell'intervento naturalistico evolutivo comportamentale (ICEN) comprensivo individuale: Nello studio di Gengouux e collaboratori (Gengouux *et al.*, 2019), il tasso di ritenzione del PRT-P (96% in 24 settimane) suggerisce una forte accettabilità di questo trattamento. Vernon e collaboratori (Vernon *et al.*, 2019), 2 famiglie su 16 famiglie abbandonavamo lo studio prima dell'inizio dell'intervento: 1 non rispondeva ai tentativi di contatto da parte del team di ricerca, l'altra viveva in una località lontana quindi le 2-3 ore giornaliere di tragitto al giorno rendevano impossibile la partecipazione. Altre 2 famiglie iniziavano la fase di trattamento ma non lo completarono: 1 a causa di fattori familiari e 1 perché il figlio iniziava a soffrire di crisi epilettiche croniche. Quindi in	

	totale di 12 famiglie (75%) completava il protocollo di trattamento. **Bibliografia** • Al-zayer, Rehab. Parent-implemented pivotal response treatment to promote social communication skills in children with autism. Dissertation Abstracts International Section A: Humanities and Social Sciences; 2016. • Boudreau AM, Corkum P, Smith IM. Peer-Mediated Pivotal Response Treatment for Children With Autism Spectrum Disorder: Provider Perspectives on Acceptability, Feasibility, and Fit at School. Canadian Journal of School Psychology. 2019;34(4):259–82. • Colombi C, Narzisi A, Ruta L, Cigala V, Gagliano A, Pioggia G, Siracusano R, Rogers SJ, Muratori F; Prima Pietra Team. Implementation of the Early Start Denver Model in an Italian community. *Autism*. 2018 Feb;22(2):126-133 • Gengoux GW, Abrams DA, Schuck R, Millan ME, Libove R, Ardel CM, Phillips JM, Fox M, Frazier TW, Hardan AY. A Pivotal Response Treatment Package for Children with autism spectrum disorder: An RCT. *Pediatrics*. 2019 Sep;144(3):e20190178 • Hancock TB, Kaiser AP. The Effects of Trainer-Implemented Enhanced Milieu Teaching on the Social Communication of Children with Autism. *Topics Early Child Spec Educ*. 2002;22(1):39–54 • Holzinger D, Laister D, Vivanti G, Barbaresi WJ, Fellinger J. Feasibility and Outcomes of the Early Start Denver Model Implemented with Low Intensity in a Community Setting in Austria. *J Dev Behav Pediatr*. 2019 Jun;40(5):354-363 • McGarry E, Vernon T, Baktha A. Brief Report: A Pilot Online Pivotal Response Treatment Training Program for Parents of Toddlers with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2020 Sep;50(9):3424-3431 • Robinson SE. Teaching Paraprofessionals of Students With Autism to Implement Pivotal Response Treatment in Inclusive School Settings Using a Brief Video Feedback Training Package. *Focus Autism Other Dev Disabl*. 1 giugno 2011;26(2):105–18 • Rogers SJ, Estes A, Lord C, Vismara L, Winter J, Fitzpatrick A, Guo M, Dawson G. Effects of a brief Early Start Denver model (ESDM)-based parent intervention on toddlers at risk for autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012 Oct;51(10):1052-65 • Suhrheinrich J, Rieth SR, Dickson KS, Roesch S, and Stahmer AC. Classroom Pivotal Response Teaching: Teacher Training Outcomes of a Community Efficacy Trial. *Teacher Education and Special Education* 2020, Vol. 43(3) 215–234 • Vernon TW, Holden AN, Barrett AC, Bradshaw J, Ko JA, McGarry ES, Horowitz EJ, Tagavi DM, German TC. A Pilot	

	Randomized Clinical Trial of an Enhanced Pivotal Response Treatment Approach for Young Children with Autism: The PRISM Model. *J Autism Dev Disord*. 2019 Jun;49(6):2358-2373 • Verschuur R, Huskens B, Verhoeven L, Didden R. Increasing Opportunities for Question-Asking in School-Aged Children with Autism Spectrum Disorder: Effectiveness of Staff Training in Pivotal Response Treatment. *J Autism Dev Disord*. 2017 Feb;47(2):490-505 • Verschuur R, Huskens B, Didden R. Effectiveness of Parent Education in Pivotal Response Treatment on Pivotal and Collateral Responses. *J Autism Dev Disord*. 2019 Sep;49(9):3477-3493 • Vismara LA, McCormick CEB, Wagner AL, Monlux K, Nadhan & Young GS (2018). Telehealth Parent Training in the Early Start Denver Model: Results From a Randomized Controlled Study. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*, 33(2), 67-79 • Vivanti G, Dissanayake C, Duncan E, Feary J, Capes K, Upson S, Bent CA, Rogers SJ, Hudry K; Victorian ASELCC Team. Outcomes of children receiving Group-Early Start Denver Model in an inclusive versus autism-specific setting: A pilot randomized controlled trial. *Autism*. 2019 Jul;23(5):1165-1175 • Vivanti G, Paynter J, Duncan E, Fothergill H, Dissanayake C, Rogers SJ; Victorian ASELCC Team. Effectiveness and feasibility of the early start denver model implemented in a group-based community childcare setting. *J Autism Dev Disord*. 2014 Dec;44(12):3140-53 • Zhou B, Xu Q, Li H, Zhang Y, Wang Y, Rogers SJ, Xu X. Effects of Parent-Implemented Early Start Denver Model Intervention on Chinese Toddlers with Autism Spectrum Disorder: A Non-Randomized Controlled Trial. *Autism Res*. 2018 Apr;11(4):654-666	

Fattibilità

E' fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non lo so	La valutazione effettuata con l'aggiornamento del marzo 2023 non ha identificato ulteriori informazioni rispetto a quanto già reperito dalla ricerca sistematica della letteratura condotta su CENTRAL, OVID/Medline, Embase, PsychINFO e Web of Science, aggiornata al 13 febbraio 2020 e senza limitazioni di anno o di disegno di studio. Erano state intercettate 3569 citazioni. Delle 2610 citazioni rimaste dopo l'eliminazione dei duplicati, 43 sono state selezionate per la valutazione in full text. Dati sull'accettabilità del trattamento erano presenti in 17 studi, in particolare 7 studi per il sottotipo di intervento Early Start Denver	Il Panel riconosce che sulla base del dato epidemiologico, potrebbero sorgere delle difficoltà nell'implementare questi interventi.

	Model (Holzinger *et al.*, 2019; Makombe *et al.*, 2019; Lin *et al.*, 2020; Vismara *et al.*, 2018; Vivanti *et al.*, 2014; Vivanti *et al.*, 2019; Waddington *et al.*, 2019), 9 studi per il Pivotal Response Training, PRT (Berman *et al.*, 2018; Boudreau, 2019; Harper *et al.*, 2008; McGarry *et al.*, 2020; Robinson, 2011;, Nefdt *et al.*, 2010; Pellecchia *et al.*, 2015; Suhrheinrich *et al.*, 2020; Verschuur *et al.*, 2019) e 1 studio per Enhanced milieu teaching (Hampton *et al.*, 2019) nessuno studio aveva dati relativi all'accettabilità degli interventi Social Communication/Emotional Regulation/Transactional Support (SCERTS), Early Achievements e Incidental Teaching. **Early Start Denver Model (ESDM)** Holzinger e collaboratori (Holzinger *et al.*, 2019) 13 bambini, lo studio valutava la fattibilità e l'efficacia dell'ntervento a bassa intensità in un servizio di comunità in Europa. Sette insegnanti e 6 genitori rispondevano ad una survey di fattibilità. La fedeltà al trattamento era superiore al tasso desiderato dell'80%. L'intervento era considerato fattibile dai genitori poichè era possibile realizzarlo nelle routine abituali (media 3,3 su 4 punti) anche se alcuni di loro esprimevano preoccupazione per il tempo dedicato all'intervento considerando 4 sedute di terapia alla settimana (di circa 2 ore ciascuna) come il massimo tollerabile. Il punteggio medio complessivo di fattibilità tra gli insegnanti era di 3,5 su 4 punti. La documentazione, raccolta con carta/matita, per periodi di intervento di solo 15 minuti era considerata non fattibile dalla maggior parte dei terapisti, e quindi i tempi erano stati estesi a 20/30 minuti. Un periodo di formazione di circa 1 anno sembrava essere auspicabile. Per l'ESDM sono stati necessari ulteriori finanziamenti per la formazione, che è stata fornita attraverso una speciale sovvenzione per salute dei bambini dell'industria farmaceutica austriaca. Lin e collaboratori (Lin *et al.*, 2020), studio pre-post 16 bambini, valutava gli effetti dell'intervento con adattamenti all'interno del sistema sanitario pubblico a Taiwan. Alla fine dell'intervento, il tasso di ritenzione in trattamento dei partecipanti era del 100%. A causa di malattie, viaggi familiari, vacanze e altro, in media le ore settimanali dedicate all'intervento erano 8,23 ore rispetto alle 9 disponibili. Makombe e collaboratori (Makombe *et al.*, 2019), lo studio esplorava le barriere e i facilitatori percepiti relativi alla sostenibilità di un intervento di coaching per i caregiver, basato sui principi del ESDM. Facilitatori: fattori strutturali, tra cui la supervisione continua e i cambiamenti nel sistema scolastico; una conoscenza di base degli operatori ECD e una supervisione continua. Barriere: problemi di povertà, mancanza di trasporti affidabili, disoccupazione e difficoltà logistiche nel contesto scolastico e divario tra i contenuti video e il contesto sudafricano in cui si svolgeva. Vismara e collaboratori (Vismara *et al.*, 2018), un RCT che confrontava un programma svolto via web di formazione dei	Per implementare l'intervento si potrebbe rendere necessaria una significativa riorganizzazione dei Servizi dell'SSN, anche prevedendo l'intervento di strutture accreditate con l'SSN per la realizzazione di progetti di presa in carico integrati. Inoltre, il Panel riconosce che la durata e il numero di sessioni possono avere un impatto significativo sulla fattibilità del progetto. Tipicamente nella ricerca si usano protocolli maggiormente intensivi che potrebbero essere difficili da replicare nella pratica clinica usuale.

	genitori di bambini con ASD al ESMD (P-ESMD) con un servizio standard di comunità. Fattibilità: maggiore propensione dei genitori P-ESDM ad utilizzare il sito web rispetto ai genitori nei servizi di comunità, ($p < .001$), soprattutto durante il follow-up ($p < .01$). I genitori di P-ESDM passavano più tempo a inviare e-mail al loro terapeuta, ($p < .05$), e a registrare l'uso dell'intervento e i progressi di apprendimento dei bambini rispetto ai genitori della comunità, ($p=0,01$). Barriere: difficoltà tecniche di funzionamento del sito web segnalate da 2 genitori P-ESDM. Vivanti e collaboratori (Vivanti *et al.*, 2014), valutava gli effetti dell'intervento nel contesto di un servizio di assistenza comunitaria di lunga durata in bambini con ASD in età prescolare (n=27) confrontati con altri bambini con ASD che facevano un altro intervento (n=30). Fattibilità: le richieste (circa 255 famiglie) superavano la capacità del programma, i componenti richiesti erano eseguiti nell'ambito del programma in modo coerente dal personale formato e certificato dell'ESDM. Barriere: cambiamenti nelle aspettative delle attività del personale (ad esempio, condurre le valutazioni dell'ESDM e scrivere gli obiettivi ogni 3 mesi) e cambiamenti nell'ambiente di training. Vivanti e collaboratori (Vivanti *et al.*, 2019), RCT 44 bambini in età prescolare con ASD sottoposti ad un programma di intervento per un anno scolastico in setting inclusivi confrontati con classi specializzate. La media di aderenza al trattamento del personale in un setting inclusivo era del 72% nel primo anno scolastico, del 76% nel secondo e dell'82% nel terzo. In un setting specializzato, il livello medio di fedeltà dello staff che effettuava l'intervento era dell'80% nel primo anno scolastico, dell'81% nel secondo e dell'84% nel terzo. Tra il team di professionisti certificati, in entrambi i setting, tutti raggiungevano la soglia di fedeltà dell'80%, avvicinandosi ad un livello medio dell'85% per il terzo anno. Waddington e collaboratori (Waddington *et al.*, 2019), studio di casi singoli che valutava l'uso della formazione dei genitori all'ESDM in 5 bambini con ASD e le loro madri. La percentuale di tecniche di ESDM che la madre di ogni bambino usava abitualmente o costantemente (implementazione corretta) al baseline, durante la formazione dei genitori e al sessione di follow-up, aumentava in modo eterogeneo tra le madri che partecipavano allo studio. **Pivotal Response Training (PRT)** Berman e collaboratori (Berman *et al.*, 2018), 20 bambini con ASD ad alto funzionamento, valutava l'effetto di un programma PRT di 16 settimane sulla comunicazione sociale. La fedeltà era definita come l'utilizzo delle componenti del trattamento nell'80% delle attività. Tutti i terapisti hanno mantenuto la fedeltà alitrattamento per tutta la durata dello studio. Boudeau e collaboratori (Boudreau *et al.*, 2019), 29 stakeholder (24 educatori di scuola elementare, 5 fornitori di interventi precoci), valutava l'accettabilità e la fattibilità dell'intervento	

	peer-mediato (PMI) che utilizzava il PRT. Barriere per l'implementazione a scuola: tempo e risorse di formazione necessarie per l'implementazione, la raccolta dei dati, e gli aspetti pratici della conduzione del PRT in classe. Harper e collaboratori (Harper *et al.*, 2008), 2 bambini con ASD e 3 pari per bambino. Lo studio utilizzava le tecniche motivazionali del PRT attraverso la pratica mediata dai pari per migliorare le interazioni sociali per i bambini. La fedeltà era valutata utilizzando una checklist da somministrare ai singoli pari assegnati ai bambini riguardo le seguenti cinque strategie motivazionali alla base del PRT: Attirare l'attenzione, Attività varie, Giochi di narrazione, Rinforziai tentativi dei bambini di intraprendere attività, Rispettare il prorio turno. La media dei punteggi indicava che tutti i pari padroneggiavano tutte le tecniche con l'eccezione di un coetaneo che ha avuto un punteggio basso per i giochi di narrazione. McGarry e collaboratori (McGarry *et al.*, 2020), corso online progettato per aiutare i genitori a implementare il trattamento PRT con bambini piccoli con ASD, 11 famiglie completarono il corso. I risultati circa la fedeltà di implementazione del trattamento da parte dei genitori mostravano un miglioramento significativo dall'inizio del corso (Media = 65,34%) alla fine dello studio (5 settimane) (media = 90,13%); (pre-post $p < 0,001$). Al baseline, 1 genitore ha soddisfatto la fedeltà di implementazione (punteggio di fedeltà 80% o più). Alla fine del programma, dieci genitori soddisfacevano la fedeltà dell'implementazione, mentre un genitore otteneva un punteggio di fedeltà del 75%. Robinson (Robinson, 2011), 4 paraprofessionisiti e relativi studenti con ASD, valutava un pacchetto formativo composto da modelli e feedback video per implementare il trattamento PRT nel contesto scolastico. I risultati della fedeltà di attuazione delle tecniche PRT mostravano che al baseline tutti i paraprofessionisti implementavano correttamente le tecniche del PRT. Nel complesso, il punteggio medio di fedeltà era del 7%. Per quanto attiene alla fase di trattamento, tutti i mostravano un immediato miglioramento dell'implementazione del PRT. Nel complesso, il punteggio medio di fedeltà era dell'87%. Nel complesso, il punteggio medio di fedeltà per la fase di generalizzazione era dell'87%. Nefdt e collaboratori (Nefdt *et al.*, 2010), un RCT che valutava se i genitori che completano un programma di apprendimento autogestito (self-directed learning program, SDLP) utilizzavano le procedure motivazionali del PRT incorporate nel programma. I punteggi sulla correttezza dell'uso delle procedure PRT erano assegnati rispetto ai seguenti temi: presentare chiare opportunità di risposte verbali; scelta del bambino (se il genitore rispondeva alle richieste verbali o non verbali del bambino); conseguenze immediate e contingenti (dare un rinforzo immediatamente dopo il tentativo o la risposta verbale); rinforzi naturali, rafforzare i tentativi verbali e risposte verbali corrette. Non c'erano differenze sostanziali tra il gruppo di trattamento e quello di controllo al pre-	

	intervento, miglioramenti consistenti nel gruppo di trattamento al post-intervento, e pochi o nessun cambiamento nel gruppo di controllo al post-intervento. Pellecchia e collaboratori (Pellecchia *et al.*, 2015), 191 bambini con ASD e i relativi 54 insegnanti, valutava la fedeltà a ognuna delle tre le componenti del programma "Strategies for Teaching based on Autism Research (STAR)": discrete trial training (DTT), teaching in functional routines e PRT. Il punteggio medio di fedeltà composito per il PRT era di 2,7 su 16 (range 0-12). L'intensità media del PRT era di 1,5 su 4 (range 0-3). L'accuratezza media per il PRT era di 1,6 su 4 (range 0-4), e le routine funzionali 2,4 su 4 (range 0-4). Suhrheinrich e collaboratori (Suhrheinrich *et al.*, 2020), valutava i fattori che concorrono all'implementazione del PRT in classe (classroom pivotal response training, CPRT) in insegnanti provenienti da 17 distretti della California del Sud con bambini con ASD. Il punteggio medio di fedeltà CPRT tra gli insegnanti era di 3,61 (range = 1,22-4,73; n = 92 insegnanti) alla fine dell'anno di training e di 3,48 (range = 1,64-4,33; n = 74 insegnanti) alla fine dell'anno di follow-up. Verschuu e collaboratori (Verschuur *et al.*, 2019), studio cross-sectional, valutava la relazione tra la fedeltà dell'implementazione del PRT (cioè il rispetto delle procedure di intervento) e le caratteristiche di 41 terapeuti. I risultati erano ottenuti osservando le registrazioni di 10 minuti divise in intervalli di 1 minuto: la fedeltà media totale era del 30,2%. Cinque terapisti hanno raggiunto l'80% di fedeltà di implementazione (soglia convenzionalmente stabilita per il raggiungimento della fedeltà di implementazione) durante almeno una sessione di PRT di 10 minuti e per un solo terapeuta la fedeltà totale media tra le sessioni superava l'80%, questo indicava che la fedeltà complessiva era bassa inoltre non era in relazione con la personalità del terapeuta, il rapporto terapeuta-bambino e le caratteristiche del bambino. **Enhanced milieu teaching** Hampton e collaboratori (Hampton *et al.*, 2019), uno studio di casi che valutava gli effetti del terapeuta che implementava l'insegnamento del milieu migliorato (EMT) sul linguaggio di tre bambini (5-7 anni) con ASD. Lo studio usava le percentuali di fedeltà di implementazione del trattamento per verificare la sua fattibilità. La fedeltà di implementazione delle procedure al baseline (senza introduzione dell'EMT) era del 93% (range: 81-100%) quella dell'intervento era dell'89% (range: 80-98%). Inoltre, dagli studi RCT inclusi nell'efficacia è stato possibile reperire i seguenti dati sulla fattibilità dell'intervento naturalistico evolutivo comportamentale (ICEN) comprensivo individuale: Rogers e collaboratori (Rogers *et al.*, 2012). Differenze di gruppo nei punteggi di fedeltà dal baseline (T1) al post-test (T2) nell'uso da parte dei genitori delle tecniche di interazione genitore-figlio:	

	entrambi i gruppi di genitori mostravano miglioramenti nell'uso di queste abilità di interazione nell'arco delle 12 settimane. Il punteggio di follow-up nel gruppo P-ESDM era maggiore di quello del gruppo di controllo al T2, ma non era significativo dopo l'aggiustamento per l'età e il punteggio di ADOS Social Affect (p=.19). Nessun rapporto significativo tra il cambiamento nei punteggi di fedeltà dei genitori durante le 12 settimane e i punteggi dei cambiamenti negli esiti dei figli durante lo stesso periodo di tempo. Vernon e collaboratori (Vernon *et al.*, 2019), i genitori delle 12 famiglie che completavano il trattamento dimostravano di utilizzare una media dell'85,13% delle procedure nel corso delle due valutazioni di fedeltà dei genitori. Dieci delle 12 famiglie (83,33%) superavano la soglia stabilita di fedeltà del PRT dell'80%. **Bibliografia** • Berman S, Ventola P, Gordon I. Improvements in micro level indices of social communication following Pivotal Response Treatment (PRT). *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2018;51:56–65 • Boudreau AM, Corkum P, Smith IM. Peer-Mediated Pivotal Response Treatment for Children With Autism Spectrum Disorder: Provider Perspectives on Acceptability, Feasibility, and Fit at School. *Canadian Journal of School Psychology*. 1 dicembre 2019;34(4):259–82 • Hampton LH, Harty M, Fuller EA, Kaiser AP. Enhanced milieu teaching for children with autism spectrum disorder in South Africa. *Int J Speech Lang Pathol*. 2019 Dec;21(6):635-645 • Harper CB, Symon JB, Frea WD. Recess is time-in: using peers to improve social skills of children with autism. *J Autism Dev Disord*. 2008 May;38(5):815-26 • Holzinger D, Laister D, Vivanti G, Barbaresi WJ, Fellinger J. Feasibility and Outcomes of the Early Start Denver Model Implemented with Low Intensity in a Community Setting in Austria. *J Dev Behav Pediatr*. 2019 Jun;40(5):354-363 • Lin TL, Chiang CH, Ho SY, Wu HC, Wong CC. Preliminary clinical outcomes of a short-term low-intensity Early Start Denver Model implemented in the Taiwanese public health system. *Autism*. 2020 Jul;24(5):1300-1306 • Makombe CBT, Shabalala N, Viljoen M, Seris N, de Vries PJ, Franz L. Sustainable implementation of early intervention for autism spectrum disorder through caregiver coaching: South African perspectives on barriers and facilitators. *Pediatr Med*. 2019 Aug;2:39 • McGarry E, Vernon T, Baktha A. Brief Report: A Pilot Online Pivotal Response Treatment Training Program for Parents of Toddlers with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2020 Sep;50(9):3424-3431 • Nefdt N, Koegel R, Singer G, Gerber M. The Use of a Self-Directed Learning Program to Provide Introductory Training	

	in Pivotal Response Treatment to Parents of Children With Autism. *Journal of Positive Behavior Interventions*. 1 gennaio 2010;12(1):23–32 • Pellecchia M, Connell JE, Beidas RS, Xie M, Marcus SC, Mandell DS. Dismantling the Active Ingredients of an Intervention for Children with Autism. *J Autism Dev Disord*. 2015 Sep;45(9):2917-27 • Robinson SE. Teaching Paraprofessionals of Students With Autism to Implement Pivotal Response Treatment in Inclusive School Settings Using a Brief Video Feedback Training Package. *Focus Autism Other Dev Disabl*. 2011;26(2):105–118 • Rogers SJ, Estes A, Lord C, Vismara L, Winter J, Fitzpatrick A, Guo M, Dawson G. Effects of a brief Early Start Denver model (ESDM)-based parent intervention on toddlers at risk for autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012 Oct;51(10):1052-65 • Suhrheinrich J, Rieth SR, Dickson KS, Stahmer AC. Exploring Associations Between Inner-Context Factors and Implementation Outcomes. *Exceptional Children*. 1 gennaio 2020;86(2):155–73. • Vernon TW, Holden AN, Barrett AC, Bradshaw J, Ko JA, McGarry ES, Horowitz EJ, Tagavi DM, German TC. A Pilot Randomized Clinical Trial of an Enhanced Pivotal Response Treatment Approach for Young Children with Autism: The PRISM Model. *J Autism Dev Disord*. 2019 Jun;49(6):2358-2373.. • Verschuur R, Huskens B, Didden R. Effectiveness of Parent Education in Pivotal Response Treatment on Pivotal and Collateral Responses. J Autism Dev Disord. 2019 Sep;49(9):3477-3493. • Vismara LA, McCormick CEB, Wagner AL, Monlux K, Nadhan A, Young GS. Telehealth Parent Training in the Early Start Denver Model: Results From a Randomized Controlled Study. *Focus Autism Other Dev Disabl*. 1 giugno 2018;33(2):67–79 • Vivanti G, Dissanayake C, Duncan E, Feary J, Capes K, Upson S, Bent CA, Rogers SJ, Hudry K; Victorian ASELCC Team. Outcomes of children receiving Group-Early Start Denver Model in an inclusive versus autism-specific setting: A pilot randomized controlled trial. *Autism*. 2019 Jul;23(5):1165-1175 • Vivanti G, Paynter J, Duncan E, Fothergill H, Dissanayake C, Rogers SJ; Victorian ASELCC Team. Effectiveness and feasibility of the early start denver model implemented in a group-based community childcare setting. *J Autism Dev Disord*. 2014 Dec;44(12):3140-53 • Waddington H, van der Meer L, Sigafoos J. Supporting parents in the use of the early start Denver model as an intervention program for their young children with autism	

	spectrum disorder. *Int J Dev Disabil*. 2019 Mar 21;67(1):23-36	

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	**Piccoli**	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	**Irrilevanti**		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	**Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità**	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	**Costi elevati**	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	**Nessuno studio incluso**
EQUITA'	Riduce l'equità	**Probabilmente riduce l'equità**	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto	**Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento**	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

APPENDICE A

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con AS USUAL	**Rischio con ICEN COMPRENSIVO**			
Sintomi Core_Comunicazione/Interazione sociale; valutata dal clinico con le scale: VABS I e II (comm/socializ); ADOS 2 CSS; Modified ADOS Social Affect; CMAE (Soc. Interaction); BOSCC; SRS-2 (Soc. Comm); ABC (Soc. withdral) (follow up: intervallo 2 mesi a 24 mesi)	-	SMD **0.35 maggiore** (0.04 maggiore a 0.66 maggiore)	-	764 (13 RCT)[1,2,3,4,5,9,10,11,12,14,15,17,18]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b]
Sintomi Core_Comunicazione/interazione sociale valutata dal genitore con le scale: VABS II comunication/socialization; ADOS 2 CSS; SRS (follow up: intervallo 6 mesi a 6 mesi)	-	SMD **0.73 maggiore** (0.34 maggiore a 1.12 maggiore)	-	148 (4 RCT)[6,10,16,19]	⊕⊕◯◯ Bassa[c,d]
Sintomi Core_Comunicazione/interazione sociale_genitore 20 ws valutato con: ADOS 2 CSS follow up: 20 settimane	-	SMD **0.82 maggiore** (0.19 maggiore a 1.45 maggiore)	-	49 (1 RCT)[10]	⊕◯◯◯ Molto bassa[d,e]
Sintomi Core_Comunicazione/interazione sociale; valutata dall' insegnante con le scale: ADOS 2; SRS; SSRS (follow up: intervallo 8 mesi a 8 mesi)	-	SMD **0.46 maggiore** (0.21 maggiore a 0.7 maggiore)	-	299 (3 RCT)[3,10,16]	⊕⊕◯◯ Bassa[d,e]
Sintomi Core_Comunicazione/interazione sociale_insegnante 20 w valutato con: ADOS 2 CSS follow up: 20 settimane	-	SMD **0.34 maggiore** (0.25 inferiore a 0.93 maggiore)	-	49 (1 RCT)[10]	⊕◯◯◯ Molto bassa[e,f]

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con AS USUAL	**Rischio con ICEN COMPRENSIVO**			
Sintomi Core_comportamenti interessi attività ristretti e ripetitivi_clinico; Valutata dal clinico con le scale: RBS; SRS-2 RRB T-score; ADOS (Restrictive and Repetitive subs); ABC (stereotypic behavior) (follow up: intervallo 3 mesi a 24 mesi)	-	SMD **0.18 inferiore** (0.42 inferiore a 0.06 maggiore)	-	264 (5 RCT)[1,2,5,12,17]	⊕⊕◯◯ Bassa[c,d]
Comportamento_clinico valutato con: PEP-3 follow up: 24 settimane	-	SMD **0.57 maggiore** (0.03 inferiore a 1.17 maggiore)	-	45 (1 RCT)[17]	⊕◯◯◯ Molto bassa[e,f]
Comportamento; Valutata dall' insegnante con la scala: SSRS (Problem behaviours) (follow up: intervallo 8 mesi a 8 mesi)	-	SMD **0.38 inferiore** (0.66 inferiore a 0.09 inferiore)	-	197 (1 RCT)[3]	⊕◯◯◯ Molto bassa[d,g]
Comportamento; Valutata dal genitore con la scala: ABC; CBCL follow up: medio 9 settimane	-	SMD **0.51 inferiore** (1 inferiore a 0.02 inferiore)	-	67 (2 RCT)[10,19]	⊕◯◯◯ Molto bassa[d,e]
Comportamento; Valutata dal genitore con la scala ABC (follow up: 20 settimane)	-	SMD **0.66 inferiore** (1.27 inferiore a 0.06 inferiore)	-	44 (1 RCT)[10]	⊕◯◯◯ Molto bassa[d,e]
Abilità adattive; Valutata dal clinico/ricercatore con le scale: VINELAND; VABS I e II VABS-II Adaptive Behavior Composite (ABC) score (follow up: intervallo 3 mesi a 24 mesi)	-	SMD **0.27 maggiore** (0.04 maggiore a 0.49 maggiore)	-	659 (9 RCT)[1,3,5,7,10,12,14,17,18]	⊕⊕◯◯ Bassa[c]
Abilità adattive; Valutata dal genitore con le scale: VABS-II Adaptive Behavior Composite (ABC) score (follow up: intervallo 6 mesi a 6 mesi)	-	SMD **1.29 maggiore** (0.37 maggiore a 2.2 maggiore)	-	23 (1 RCT)[6]	⊕◯◯◯ Molto bassa[c,f]
Stress dei genitori; Valutata dal clinico, con la scala: OBVL; QRS Total Parenting Stress (follow up: intervallo 3 mesi a 3 mesi)	-	SMD **0.37 inferiore** (0.79 inferiore a 0.05 maggiore)	-	118 (3 RCT)[1,10,16]	⊕⊕◯◯ Bassa[d,e]

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con AS USUAL	**Rischio con ICEN COMPRENSIVO**			
Abilità di linguaggio; Valutata dal clinico con le seguenti scala: MSEL; PEP-3; GDS; PLS 5 (follow up: intervallo 3 mesi a 24 mesi)	-	SMD **0.37 maggiore** (0.14 maggiore a 0.61 maggiore)	-	360 (8 RCT)[1,6,7,9,10,13,17,18]	⊕⊕◯◯ Bassa[d,e]
Abilità di linguaggio Recettivo; Valutata dal Clinico con le scale: MSEL (Receptive Language);MCDI (Words and gestures); PPVT-4 (follow up: intervallo 3 mesi a 24 mesi)	-	SMD **0.27 maggiore** (0.1 inferiore a 0.64 maggiore)	-	423 (5 RCT)[1,3,5,6,17]	⊕◯◯◯ Molto bassa[h,i]
Abilità di linguaggio Espressivo; Valutata dal Clinico con le scale: EOWVP; EVT 2; MSEL (EL), MacArthur-Bates CDI (prod 680/396 words); PLS 5_(Exp St Score); MSEL (Exp Lang Skills) (follow up: intervallo 3 mesi a 24 mesi)	-	SMD **0.32 maggiore** (0.11 maggiore a 0.52 maggiore)	-	535 (7 RCT)[1,3,4,5,6,15,17]	⊕⊕◯◯ Bassa[j]
Funzionamento/miglioramento globale; Valutato dal clinico con le scale: ADOS Severity Score; CARS-Chinese vers. (behavioral rating scale); ADOS-2 CSS; CGI-S: CGI-I subscale (follow up: intervallo 2 mesi a 24 mesi)	-	SMD **0.2 maggiore** (0.37 inferiore a 0.77 maggiore)	-	301 (7 RCT)[4,5,6,7,8,10,16]	⊕⊕◯◯ Bassa[d,e]
Funzionamento/miglioramento globale; Valutato dal clinico con la scala CGI-I subscale follow up: 20 settimane	-	SMD **0.82 maggiore** (0.19 maggiore a 1.45 maggiore)	-	49 (1 RCT)[10]	⊕◯◯◯ Molto bassa[e,f]
Funzionamento/miglioramento globale; Valutata dall' insegnante con la scala: BRIEF [Teacher form]- GEC (follow up: intervallo 8 mesi a 8 mesi)	-	SMD **0.4 inferiore** (0.69 inferiore a 0.11 inferiore)	-	197 (1 RCT)[3]	⊕◯◯◯ Molto bassa[d,g]
Imitazione; Valutata dal Clinico con la scala: PEP-3; Imitative Sequences (Rogers SJ, 2003) (follow up: intervallo 3 mesi a 3 mesi)	-	SMD **0.39 maggiore** (0.07 inferiore a 0.85 maggiore)	-	128 (2 RCT)[1,18]	⊕⊕◯◯ Bassa[d,e]

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con AS USUAL	**Rischio con ICEN COMPRENSIVO**			
Attenzione Condivisa; Valutata dal Clinico con la scala: Joint attention_Orienting to social, nonsocial and joint attention stimuli (follow up: intervallo 3 mesi a 24 mesi)	-	SMD **0.1 maggiore** (0.17 inferiore a 0.37 maggiore)	-	213 (3 RCT)[1,9,12]	⊕⊕◯◯ Bassa[d,e]
Dis-regolazione emotiva (Irritabilità); Valutata dal Clinico con la scala: Aberrant Behavior Checklist (ABC)_Irritability (follow up: intervallo 3 mesi a 3 mesi)	-	SMD **0.09 inferiore** (0.76 inferiore a 0.58 maggiore)	-	34 (1 RCT)[2]	⊕◯◯◯ Molto bassa[f,k]
Abilità cognitive; Valutata dal Clinico con le scale: MSEL DQ: PEP (follow up: intervallo 3 mesi a 24 mesi)	-	SMD **0.24 maggiore** (0.05 inferiore a 0.52 maggiore)	-	333 (6 RCT)[1,4,5,6,7,17]	⊕⊕◯◯ Bassa[d,l]
Abilità motorie; Valutata dal clinico con la scala: MSEL (fine motor); VABS (motor skills); GDS; PEP (follow up: intervallo 6 mesi a 24 mesi)	-	SMD **0.36 maggiore** (0.01 maggiore a 0.72 maggiore)	-	158 (4 RCT)[5,6,17,18]	⊕⊕◯◯ Bassa[d,e]
Abilità motorie; Valutata dal genitore con la scala VABS motor skills (follow up: intervallo 6 mesi a 6 mesi)	-	SMD **0** (0.82 inferiore a 0.82 maggiore)	-	23 (1 RCT)[6]	⊕◯◯◯ Molto bassa[c,f]
Ritenzione in trattamento (follow up: intervallo 2 mesi a 24 mesi)	866 per 1.000	**866 per 1.000** (814 a 909)	**RR 1.00** (0.94 a 1.05)	962 (14 RCT)[1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,14,15,16,17]	⊕⊕◯◯ Bassa[m]

* **Il rischio nel gruppo di intervento** (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e **sull'effetto relativo** dell'intervento (e il suo IC al 95 %).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE Working Group
Qualità Alta: Siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato
Qualità Moderata: Siamo moderatamente fiduciosi nella stima effetto: l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso
Qualità Bassa: la nostra fiducia nella stima effetto è limitata: l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato
Qualità Molto Bassa : Abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto: l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Spiegazioni

a. Abbassato di 2 livelli per 6 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation"; 4 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "allocation concealment"; 5 trial a rischio non chiaro per "performance bias" e 3ad alto rischio di "performance bias"; 4 trial ad alto rischio per "detection bias"; 1 trial a rischio non chiaro e 3 trial ad alto rischio per "attrition bias"; 3 ad alto rischio per "reporting bias"; 2 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "other bias".
b. 76% I^2
c. Abbassato di 1 livello per rischio non chiaro per "allocation concealment"; rischio alto per "performance bias"; rischio alto per "detection bias"; rischio alto per "attrition bias"; rischio alto per "reporting bias".
d. meno di 400 soggetti
e. Abbassato di 1 livello per rischio non chiaro per "allocation concealment"; rischio alto per "performance bias"; rischio alto per "detection bias".
f. meno di 100 soggetti
g. Abbassato di 2 livelli per rischio non chiaro per "random sequence generation"; rischio alto per "allocation concealment"; rischio non chiaro per "performance bias"; rischio alto per "reporting bias".
h. Abbassato di 2 livelli per 3 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation"; 3 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "allocation concealment"; 4 trial a rischio non chiaro per "performance bias"; 1 trial a rischio non chiaro e 2 ad alto rischio per "detection bias"; 2 trial ad alto rischio per "attrition bias"; 3 trial ad alto rischio per "reporting bias"; 1 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "other bias".
i. 64% I^2
j. Abbassato di 2 livelli per 4 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation"; 5 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "allocation concealment"; 5 trial a rischio non chiaro per "performance bias"; 1 trial a rischio non chiaro e 2 ad alto rischio per "detection bias"; 2 trial ad alto rischio per "attrition bias"; 3 trial ad alto rischio per "reporting bias"; 1 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "other bias".
k. Abbassato di 1 livello per rischio non chiaro per "random sequence generation", "allocation concealment", "performance bias", "attrition bias" e "other bias"; alto rischio per "reporting bias"
l. Abbassato di 1 livello per 3 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation"; 5 trial a rischio non chiaro per "allocation concealment"; 5 trial a rischio non chiaro per "performance bias" e 1 trial ad alto rischio di "performance bias"; 3 a rischio non chiaro per "detection bias"; 1 trial a rischio non chiaro e 1 trial ad alto rischio per "attrition bias"; 3 ad alto rischio per "reporting bias"; 2 trial a rischio non chiaro per "other bias".

m. Abbassato di 2 livelli per 7 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation"; 7 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "allocation concealment"; 9 trial a rischio non chiaro per "performance bias" e 3 ad alto rischio di "performance bias"; 3 trial a rischio non chiaro e 3 ad alto rischio per "detection bias"; 2 trial a rischio non chiaro e 2 trial ad alto rischio per "attrition bias"; 6 trial ad alto rischio per "reporting bias"; 3 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "other bias"

n. Abbassato di 1 livello perchè I^2=46%

o. Abbassato di 2 livelli per 3 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation"; 3 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "allocation concealment"; 5 trial a rischio non chiaro per "performance bias"; 1 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "detection bias"; 2 trial ad alto rischio per "attrition bias"; 3 trial ad alto rischio per "reporting bias"; 1 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "other bias".

p. Abbassato di 1 livello per 2 trial a rischio non chiaro per "allocation concealment"; 2 trial a rischio non chiaro per "performance bias"; 1 trial a rischio non chiaro per "detection bias"; 1 trial ad alto rischio per "attrition bias"; 1 trial ad alto rischio per "reporting bias", 1 trial a rischio non chiaro per "other bias",

q. Abbassato di un livello perchè I^2=72%

r. Abbassato di 2 livelli per 5 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation"; 5 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "allocation concealment"; 8 trial a rischio non chiaro per "performance bias"; 3 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "detection bias"; 2 trial a rischio non chiaro e 2 trial ad alto rischio per "attrition bias"; 6 trial ad alto rischio per "reporting bias"; 3 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "other bias"

Bibliografia

1. Rogers SJ, Estes A, Lord C, Vismara L, Winter J, Fitzpatrick A, Guo M, Dawson G. Effects of a brief Early Start Denver model (ESDM)-based parent intervention on toddlers at risk for autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012 Oct;51(10):1052-65
2. Rezaei M, Moradi A, Tehrani-Doost M, Hassanabadi H, Khosroabadi R. Effects of Combining Medication and Pivotal Response Treatment on Aberrant Behavior in Children with Autism Spectrum Disorder. *Children* (Basel). 2018 Jan 30;5(2):19
3. Morgan L, Hooker JL, Sparapani N, Reinhardt VP, Schatschneider C, Wetherby AM. Cluster randomized trial of the classroom SCERTS intervention for elementary students with autism spectrum disorder. *J Consult Clin Psychol*. 2018 Jul;86(7):631-644
4. Gengoux GW, Abrams DA, Schuck R, Millan ME, Libove R, Ardel CM, Phillips JM, Fox M, Frazier TW, Hardan AY. A Pivotal Response Treatment Package for Children With Autism Spectrum Disorder: An RCT. *Pediatrics*. 2019 Sep;144(3):e20190178

5. Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenson J, Donaldson A, Varley J. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics*. 2010 Jan;125(1):e17-23
6. Vernon TW, Holden AN, Barrett AC, Bradshaw J, Ko JA, McGarry ES, Horowitz EJ, Tagavi DM, German TC. A Pilot Randomized Clinical Trial of an Enhanced Pivotal Response Treatment Approach for Young Children with Autism: The PRISM Model. *J Autism Dev Disord*. 2019 Jun;49(6):2358-2373
7. Rogers SJ, Estes A, Lord C, Munson J, Rocha M, Winter J, Greenson J, Colombi C, Dawson G, Vismara LA, Sugar CA, Hellemann G, Whelan F, Talbott M. A Multisite Randomized Controlled Two-Phase Trial of the Early Start Denver Model Compared to Treatment as Usual. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2019 Sep;58(9):853-865
8. Xu Y, Yang J, Yao J, Chen J, Zhuang X, Wang W, Zhang X, Lee GT. A Pilot Study of a Culturally Adapted Early Intervention for Young Children With Autism Spectrum Disorders in China. *J Early Interv*. 2018;40(1):52–68
9. Barrett A, Vernon T, McGarry E, Holden A, Bradshaw J, Ko J, et al. Social responsiveness and language use associated with an enhanced PRT approach for young children with ASD: Results from a pilot RCT of the PRISM model. 2020. UC Santa Barbara. Report #: 101497. http://dx.doi.org/10.1016/j.rasd.2019.101497 Retrieved from https://escholarship.org/uc/item/0zg691n6.
10. de Korte MWP, van den Berk-Smeekens I, Buitelaar JK, Staal WG, van Dongen-Boomsma M. Pivotal Response Treatment for School-Aged Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Trial. *J Autism Dev Disord*. 2021 Dec;51(12):4506-4519
11. Fox, 2018. Using the Brief Observation of Social Communication Change (BOSCC) to evaluate change in parent-child interaction following pivotal response treatment (PRT)
12. Gengoux GW, Schwartzman JM, Millan ME, Schuck RK, Ruiz AA, Weng Y, Long J, Hardan AY. Enhancing Social Initiations Using Naturalistic Behavioral Intervention: Outcomes from a Randomized Controlled Trial for Children with Autism. *J Autism Dev Disord*. 2021 Oct;51(10):3547-3563
13. Mohammadzaheri F, Koegel LK, Bakhshi E, Khosrowabadi R, Soleymani Z. The Effect of Teaching Initiations on the Communication of Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Clinical Trial. *J Autism Dev Disord*. 2022 Jun;52(6):2598-2609
14. Rollins PR, De Froy A, Campbell M, Hoffman RT. Mutual Gaze: An Active Ingredient for Social Development in Toddlers with ASD: A Randomized Control Trial. *J Autism Dev Disord*. 2021 Jun;51(6):1921-1938
15. Rollins PR, De Froy AM. Reexamining Pathways Early Autism Intervention in Children Before and After the Third Birthday: A Randomized Control Trial. *J Autism Dev Disord*. 2023 Mar;53(3):1189-1201
16. van den Berk-Smeekens I, de Korte MWP, van Dongen-Boomsma M, Oosterling IJ, den Boer JC, Barakova EI, Lourens T, Glennon JC, Staal WG, Buitelaar JK. Pivotal Response Treatment with and without robot-assistance for children with autism: a

randomized controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022 Dec;31(12):1871-1883

17. Wang SH, Zhang HT, Zou YY, Cheng SM, Zou XB, Chen KY. Efficacy and moderating factors of the Early Start Denver Model in Chinese toddlers with autism spectrum disorder: a longitudinal study. *World J Pediatr*. 2023 Aug;19(8):741-752
18. Wang L, Li S, Wang C. Using Pivotal Response Treatment to Improve Language Functions of Autistic Children in Special Schools: A Randomized Controlled Trial. *J Autism Dev Disord*. 2023 Apr 26:1–13
19. Schottelkorb AA, Swan KL, Ogawa Y. Intensive Child-Centered Play Therapy for Children on the Autism Spectrum: A Pilot Study. *J Couns Dev*. 2020; 98(1), 63–73

APPENDICE B

È stata effettuata un'analisi per sottogruppi in relazione a:

- **Età:** tutti gli studi includono bambini di età compresa fra i 12 mesi e 6 anni e solo uno studio include bambini di 12 anni di età media (Rezaei *et al.*, 2018)
- **Capacità Intellettive (QI):** solo in Rezaei 2018 vi era un QI>70; gli altri includevano un QI >35 o non era specificato
- **Capacità linguistiche:** solo uno studio (Gengoux *et al.*, 2019) indicava come criterio di inclusione per i partecipanti un ritardo del linguaggio di almeno 1 deviazione standard sotto la media dei bambini con 2 e 3 anni di età e di 2 DS sotto la media dei bambini di 4 anni di età e di 3 DS sotto la media dei bambini di 5 anni di età per abilità di linguaggio espressivo (misurata con la "Preschool Language Scale" V edizione (PLS5). Gli altri studi non riportavano specifici criteri di inclusione per le capacità di linguaggio.

Tra i sottogruppi indicati dal panel non è stato possibile effettuare l'analisi di sottogruppo per la variabile **"Genere"** in quanto tutti gli studi includono sia maschi che femmine e non riportano i dati in modo separato.

Le referenze degli studi inclusi nelle analisi di sottogruppo vengono riportati per ciascun esito all'interno della sezione dei Forest Plot.

SOTTOGRUPPO età cronologica / SOTTOGRUPPO Capacità Intellettive (QI)

a. Sintomi Core_Comunicazione/Interazione sociale
-età 12 mesi-6 anni
Sintomi Core_Comunicazione/Interazione sociale_clinico; (N. 4 studi, 383 partecipanti); SMD: 0,18 [IC95% -0,08, 0.44];
- età 12 anni / QI >70
3.1 Sintomi Core_Comunicazione/Interazione sociale_clinico; (N. 1 studio, 34 partecipanti); SMD: -1.03 [IC95% -1.74, -0.32];

b. Sintomi Core_comportamenti interessi attività ristretti e ripetitivi
-età 12 mesi-6 anni
Sintomi Core_comportamenti interessi attività ristretti e ripetitivi_clinico; (N. 2 studi, 143 partecipanti); SMD: -0,08 [IC95% -0.48, 0.32];
- età 12 anni / QI >70

Sintomi Core_comportamenti interessi attività ristretti e ripetitivi_clinico; (N 1 studio. 34 partecipanti); SMD: -0.37 [IC95% -1.05, 0.31];

c. Ritenzione in trattamento
-età 12 mesi-6 anni
Ritenzione in trattamento (N. 7 studi, 577 partecipanti); RR: 1.03 [IC95% 0.94, 1.14].
-età 12 anni / QI >70
Ritenzione in trattamento (N. 1 studio. 34 partecipanti); RR: 1.00 [IC95% 0.90, 1.12].

SOTTOGRUPPO CAPACITA' DI LINGUAGGIO

a. Sintomi Core_Comunicazione/Interazione sociale
-nessun ritardo/non riportato
Sintomi Core_Comunicazione/Interazione sociale_clinico (N. 4 studio, 374 partecipanti); SMD: -0,13 [IC95% -0.60, 0.34];
-ritardo nel linguaggio
Sintomi Core_Comunicazione/Interazione sociale_clinico clinico (N.1 studio, 43 partecipanti); SMD: 0.53 [IC95% -0,07, 1.12]

b. Funzionamento/miglioramento globale
-nessun ritrado/non riportato
Funzionamento/miglioramento globale_clinico (N. 4 studio, 245 partecipanti); SMD: 0,08 [IC95% -0.76, 0.91];
-ritardo nel linguaggio
Funzionamento/miglioramento globale_clinico (N.1 studio, 43 partecipanti); SMD: 0.73 [IC95% 0,11, 1.36];

c. Abilità di linguaggio Espressivo_clinico clinico
-nessun ritardo/non riportato
Abilità di linguaggio Espressivo_clinico clinico (N. 4 studio, 363 partecipanti); SMD: 0,18 [IC95% -0,05, 0.41]
-ritardo nel linguaggio
Abilità di linguaggio Espressivo_clinico (N.1 studio, 43 partecipanti); SMD: 0.72 [IC95% 0,11, 1.34];

d. Abilità cognitive _clinico
-nessun ritardo/ non riportato
6.16 Abilità cognitive N. 4 studi, 245 partecipanti); SMD: 0.30 [IC95% 0,00, 0.60].
-ritardo nel linguaggio
8.16 Abilità cognitive (N. 1 studio, 43 partecipanti); SMD: -0.36 [IC95% 0.96, 0.25];

e. Ritenzione in trattamento

-nessun ritardo/ non riportato

6.20 Ritenzione in trattamento (N. 7 studi, 563 partecipanti); RR: 1.01 [IC95% 0.93, 1.10].

-ritardo nel linguaggio

8.20 Ritenzione in trattamento (N. 1 studio, 48 partecipanti); RR: 1.15 [IC 95% 0.94, 1.40].

Complessivamente non ci sono effetti di sottogruppo, questo è dovuto principalmente al fatto che gli effetti sono per lo più gli stessi presenti nella sintesi totale, i singoli studi si sovrappongono per tutti i risultati e i valori di p indicano che eventuali differenze sono probabilmente dovute al caso (p>0,05).

SOTTOGRUPPO ETA' CRONOLOGICA / QI

Unico effetto di sottogruppo riscontrabile è relativo all'esito "Sintomi Core_Comunicazione/Interazione sociale (misurata dal clinico)": rispetto all'analisi totale, per il sottogruppo età cronologica 12 mesi- 6 anni, l'esito potrebbe migliorare leggermente (N. 4 studi, 383 partecipanti); SMD: 0,18 [IC95% -0,08, 0.44]) e peggiorare invece nel sottogruppo dei 12 anni e QI> 70. Tuttavia, nel caso del sottogruppo 12 anni /QI>70, i dati provengono da un singolo studio (N. 1 studio, 34 partecipanti); SMD: -1.03 [IC95% -1.74, -0.32] e quindi non è possibile ricavare nessun chiaro suggerimento di beneficio o effetto indesiderabile.

SOTTOGRUPPO CAPACITA' DI LINGUAGGIO

Un effetto di sottogruppo riscontrabile a favore del trattamento è relativo al sottogruppo "ritardo significativo" per l'esito "Sintomi Core_Comunicazione/Interazione sociale (misurata dal clinico)" (N.1 studio, 43 partecipanti); SMD: 0.53 [IC95% -0,07, 1.12], e a sfavore del trattamento per l'esito "Abilità cognitive" nel sottogruppo "ritardo significativo" (N. 1 studio, 43 partecipanti); SMD: -0.36 [IC95% 0.96, 0.25]. Tuttavia, anche in questo caso, i dati provengono da un singolo studio e quindi non è possibile ricavare nessun chiaro suggerimento di beneficio o effetto indesiderabile.

Tabella GRADE delle evidenze

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ICENCOMPRENSIVO	ASUSUAL	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	Qualità	Importanza
Sintomi Core_Comunicazione/Interazione sociale; valutata dal clinico con le scale: VABS I e II (comm/socializ); ADOS; ADOS 2 CSS; Modified ADOS Social Affect; CMAE (Soc. Interaction); BOSCC; SRS-2 (Soc. Comm); ABC (Soc. withdral) (follow up: intervallo 2 mesi a 24 mesi)												
13[1,2,3,4,5,9,10,11,12,14,15,17,18]	studi randomizzati	molto serio[a]	serio[b]	non importante	non importante	nessuno	426	338	-	SMD **0.35 maggiore** (0.04 maggiore a 0.66 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Sintomi Core_Comunicazione/interazione sociale valutata dal genitore con le scale: VABS II comunication/socialization; ADOS 2 CSS; SRS (follow up: intervallo 6 mesi a 6 mesi)												
4[6,10,16,19]	studi randomizzati	serio[c]	non importante	non importante	serio[d]	nessuno	76	72	-	SMD **0.73 maggiore** (0.34 maggiore a 1.12 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
Sintomi Core_Comunicazione/interazione sociale_genitore 20 ws (follow up: 20 settimane; valutato con: ADOS 2 CSS)												
1[10]	studi randomizzati	serio[e]	non importante	non importante	molto serio[d]	nessuno	25	24	-	SMD **0.82 maggiore** (0.19 maggiore a 1.45 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Sintomi Core_Comunicazione/interazione sociale; valutata dall' insegnante con le scale: ADOS 2; SRS; SSRS (follow up: intervallo 8 mesi a 8 mesi)												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ICENCOMPRENSIVO	ASUSUAL	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	Qualità	Importanza
3[3,10,16]	studi randomizzati	serio[e]	non importante	non importante	serio[d]	nessuno	170	129	-	SMD **0.46 maggiore** (0.21 maggiore a 0.7 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
siSintomi Core_Comunicazione/interazione sociale_insegnante 20 w (follow up: 20 settimane; valutato con: ADOS 2 CSS)												
1[10]	studi randomizzati	serio[e]	non importante	non importante	molto serio[f]	nessuno	25	24	-	SMD **0.34 maggiore** (0.25 inferiore a 0.93 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Sintomi Core_comportamenti interessi attività ristretti e ripetitivi_clinico; Valutata dal clinico con le scale: RBS; SRS-2 RRB T-score; ADOS (Restrictive and Repetitive subs); ABC (stereotypic behavior) (follow up: intervallo 3 mesi a 24 mesi)												
5[1,2,5,12,17]	studi randomizzati	serio[c]	non importante	non importante	serio[d]	nessuno	133	131	-	SMD **0.18 inferiore** (0.42 inferiore a 0.06 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
Comportamento_clinico (follow up: 24 settimane; valutato con: PEP-3)												
1[17]	studi randomizzati	serio[e]	non importante	non importante	molto serio[f]	nessuno	21	24	-	SMD **0.57 maggiore** (0.03 inferiore a 1.17 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Comportamento; Valutata dall' insegnante con la scala: SSRS (Problem behaviours) (follow up: intervallo 8 mesi a 8 mesi)												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ICEN COMPRENSIVO	ASUSUAL	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	Qualità	Importanza
1[3]	studi randomizzati	molto serio[g]	non importante	non importante	serio[d]	nessuno	118	79	-	SMD **0.38 inferiore** (0.66 inferiore a 0.09 inferiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Comportamento; Valutata dal genitore con la scala: ABC; CBCL (follow up: medio 9 settimane)												
2[10,19]	studi randomizzati	serio[e]	non importante	non importante	molto serio[d]	nessuno	34	33	-	SMD **0.51 inferiore** (1 inferiore a 0.02 inferiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Comportamento; Valutata dal genitore con la scala ABC (follow up: 20 settimane)												
1[10]	studi randomizzati	serio[e]	non importante	non importante	molto serio[d]	nessuno	22	22	-	SMD **0.66 inferiore** (1.27 inferiore a 0.06 inferiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Abilità adattive; Valutata dal clinico/ricercatore con le scale: VINELAND; VABS I e II VABS-II Adaptive Behavior Composite (ABC) score (follow up: intervallo 3 mesi a 24 mesi)												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ICEN COMPRENSIVO	ASUSUAL	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	Qualità	Importanza
9[1,3,5,7,10,12,14,17,18]	studi randomizzati	molto serio[c]	non importante	non importante	non importante	nessuno	369	290	-	SMD **0.27 maggiore** (0.04 maggiore a 0.49 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
Abilità adattive; Valutata dal genitore con le scale: VABS-II Adaptive Behavior Composite (ABC) score (follow up: intervallo 6 mesi a 6 mesi)												
1[6]	studi randomizzati	serio[c]	non importante	non importante	molto serio[f]	nessuno	12	11	-	SMD **1.29 maggiore** (0.37 maggiore a 2.2 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Stress dei genitori; Valutata dal clinico, con la scala: OBVL; QRS Total Parenting Stress (follow up: intervallo 3 mesi a 3 mesi)												
3[1,10,16]	studi randomizzati	serio[e]	non importante	non importante	serio[d]	nessuno	61	57	-	SMD **0.37 inferiore** (0.79 inferiore a 0.05 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
Abilità di linguaggio; Valutata dal clinico con le seguenti scala: MSEL; PEP-3; GDS; PLS 5 (follow up: intervallo 3 mesi a 24 mesi)												
8[1,6,7,9,10,13,17,18]	studi randomizzati	serio[e]	non importante	non importante	serio[d]	nessuno	186	174	-	SMD **0.37 maggiore** (0.14 maggiore a 0.61 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
Abilità di linguaggio Recettivo; Valutata dal Clinico con le scale: MSEL (Receptive Language);MCDI (Words and gestures); PPVT-4 (follow up: intervallo 3 mesi a 24 mesi)												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ICEN COMPRENSIVO	ASUSUAL	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	Qualità	Importanza
5[1,3,5,6,17]	studi randomizzati	molto serio[h]	serio[i]	non importante	non importante	nessuno	233	190	-	SMD **0.27 maggiore** (0.1 inferiore a 0.64 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Abilità di linguaggio Espressivo; Valutata dal Clinico con le scale: EOWVP; EVT 2; MSEL (EL), MacArthur-Bates CDI (prod 680/396 words); PLS 5_(Exp St Score); MSEL (Exp Lang Skills) (follow up: intervallo 3 mesi a 24 mesi)												
7[1,3,4,5,6,15,17]	studi randomizzati	molto serio[i]	non importante	non importante	non importante	nessuno	293	242	-	SMD **0.32 maggiore** (0.11 maggiore a 0.52 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
Funzionamento/miglioramento globale; Valutato dal clinico con le scale: ADOS Severity Score; CARS-Chinese vers. (behavioral rating scale); ADOS-2 CSS; CGI-S: CGI-I subscale (follow up: intervallo 2 mesi a 24 mesi)												
7[4,5,6,7,8,10,16]	studi randomizzati	serio[e]	non importante	non importante	serio[d]	nessuno	155	146	-	SMD **0.2 maggiore** (0.37 inferiore a 0.77 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
Funzionamento/miglioramento globale; Valutato dal clinico con la scala CGI-I subscale (follow up: 20 settimane)												
1[10]	studi randomizzati	serio[e]	non importante	non importante	molto serio[f]	nessuno	25	24	-	SMD **0.82 maggiore** (0.19 maggiore a 1.45 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ICEN COMPRENSIVO	ASUSUAL	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	Qualità	Importanza
Funzionamento/miglioramento globale; Valutata dall' insegnante con la scala: BRIEF [Teacher form]- GEC (follow up: intervallo 8 mesi a 8 mesi)												
1[3]	studi randomizzati	molto serio[g]	non importante	non importante	serio[d]	nessuno	118	79	-	SMD **0.4 inferiore** (0.69 inferiore a 0.11 inferiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Imitazione; Valutata dal Clinico con la scala: PEP-3; Imitative Sequences (Rogers SJ, 2003) (follow up: intervallo 3 mesi a 3 mesi)												
2[1,18]	studi randomizzati	serio[e]	non importante	non importante	serio[d]	nessuno	64	64	-	SMD **0.39 maggiore** (0.07 inferiore a 0.85 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
Attenzione Condivisa; Valutata dal Clinico con la scala: Joint attention_Orienting to social, nonsocial and joint attention stimuli (follow up: intervallo 3 mesi a 24 mesi)												
3[1,9,12]	studi randomizzati	serio[e]	non importante	non importante	serio[d]	nessuno	115	98	-	SMD **0.1 maggiore** (0.17 inferiore a 0.37 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
Dis-regolazione emotiva (Irritabilità); Valutata dal Clinico con la scala: Aberrant Behavior Checklist (ABC)_Irritability (follow up: intervallo 3 mesi a 3 mesi)												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ICEN COMPRENSIVO	ASUSUAL	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	Qualità	Importanza
1[2]	studi randomizzati	serio[k]	non importante	non importante	molto serio[f]	nessuno	17	17	-	SMD **0.09 inferiore** (0.76 inferiore a 0.58 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Abilità cognitive; Valutata dal Clinico con le scale: MSEL DQ: PEP (follow up: intervallo 3 mesi a 24 mesi)												
6[1,4,5,6,7,17]	studi randomizzati	serio[l]	non importante	non importante	serio[d]	nessuno	173	160	-	SMD **0.24 maggiore** (0.05 inferiore a 0.52 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
Abilità motorie; Valutata dal clinico con la scala: MSEL (fine motor); VABS (motor skills); GDS; PEP (follow up: intervallo 6 mesi a 24 mesi)												
4[5,6,17,18]	studi randomizzati	serio[e]	non importante	non importante	serio[d]	nessuno	81	77	-	SMD **0.36 maggiore** (0.01 maggiore a 0.72 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
Abilità motorie; Valutata dal genitore con la scala VABS motor skills (follow up: intervallo 6 mesi a 6 mesi)												
1[6]	studi randomizzati	serio[c]	non importante	non importante	molto serio[f]	nessuno	12	11	-	SMD **0** (0.82 inferiore a 0.82 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Ritenzione in trattamento (follow up: intervallo 2 mesi a 24 mesi)												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ICEN COMPRENSIVO	ASUSUAL	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	Qualità	Importanza
14[1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,14,15,16,17]	studi randomizzati	molto serio[m]	non importante	non importante	non importante	nessuno	459/523 (87.8%)	380/439 (86.6%)	**RR 1.00** (0.94 a 1.05)	**0 meno per 1.000** (da 52 meno a 43 più)	⊕⊕◯◯ Bassa	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

Spiegazioni

a. Abbassato di 2 livelli per 6 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation"; 4 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "allocation concealment"; 5 trial a rischio non chiaro per "performance bias" e 3ad alto rischio di "performance bias"; 4 trial ad alto rischio per "detection bias"; 1 trial a rischio non chiaro e 3 trial ad alto rischio per "attrition bias"; 3 ad alto rischio per "reporting bias"; 2 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "other bias".

b. 76% I^2

c. Abbassato di 1 livello per rischio non chiaro per "allocation concealment"; rischio alto per "performance bias"; rischio alto per "detection bias"; rischio alto per "attrition bias"; rischio alto per "reporting bias".

d. meno di 400 soggetti

e. Abbassato di 1 livello per rischio non chiaro per "allocation concealment"; rischio alto per "performance bias"; rischio alto per "detection bias".

f. meno di 100 soggetti

g. Abbassato di 2 livelli per rischio non chiaro per "random sequence generation"; rischio alto per "allocation concealment"; rischio non chiaro per "performance bias"; rischio alto per "reporting bias".

h. Abbassato di 2 livelli per 3 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation"; 3 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "allocation concealment"; 4 trial a rischio non chiaro per "performance bias"; 1 trial a rischio non chiaro e 2 ad alto rischio per "detection bias"; 2 trial ad alto rischio per "attrition bias"; 3 trial ad alto rischio per "reporting bias"; 1 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "other bias".

i. 64% I^2

j. Abbassato di 2 livelli per 4 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation"; 5 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "allocation

concealment"; 5 trial a rischio non chiaro per "performance bias"; 1 trial a rischio non chiaro e 2 ad alto rischio per "detection bias"; 2 trial ad alto rischio per "attrition bias"; 3 trial ad alto rischio per "reporting bias"; 1 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "other bias".

k. Abbassato di 1 livello per rischio non chiaro per "random sequence generation", "allocation concealment", "performance bias", "attrition bias" e "other bias"; alto rischio per "reporting bias"

l. Abbassato di 1 livello per 3 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation"; 5 trial a rischio non chiaro per "allocation concealment"; 5 trial a rischio non chiaro per "performance bias" e 1 trial ad alto rischio di "performance bias"; 3 a rischio non chiaro per "detection bias"; 1 trial a rischio non chiaro e 1 trial ad alto rischio per "attrition bias"; 3 ad alto rischio per "reporting bias"; 2 trial a rischio non chiaro per "other bias".

m. Abbassato di 2 livelli per 7 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation"; 7 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "allocation concealment"; 9 trial a rischio non chiaro per "performance bias" e 3 ad alto rischio di "performance bias"; 3 trial a rischio non chiaro e 3 ad alto rischio per "detection bias"; 2 trial a rischio non chiaro e 2 trial ad alto rischio per "attrition bias"; 6 trial ad alto rischio per "reporting bias"; 3 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "other bias".

Bibliografia

1. Rogers SJ, Estes A, Lord C, Vismara L, Winter J, Fitzpatrick A, Guo M, Dawson G. Effects of a brief Early Start Denver model (ESDM)-based parent intervention on toddlers at risk for autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012 Oct;51(10):1052-65
2. Rezaei M, Moradi A, Tehrani-Doost M, Hassanabadi H, Khosroabadi R. Effects of Combining Medication and Pivotal Response Treatment on Aberrant Behavior in Children with Autism Spectrum Disorder. *Children* (Basel). 2018 Jan 30;5(2):19
3. Morgan L, Hooker JL, Sparapani N, Reinhardt VP, Schatschneider C, Wetherby AM. Cluster randomized trial of the classroom SCERTS intervention for elementary students with autism spectrum disorder. *J Consult Clin Psychol*. 2018 Jul;86(7):631-644
4. Gengoux GW, Abrams DA, Schuck R, Millan ME, Libove R, Ardel CM, Phillips JM, Fox M, Frazier TW, Hardan AY. A Pivotal Response Treatment Package for Children With Autism Spectrum Disorder: An RCT. *Pediatrics*. 2019 Sep;144(3):e20190178
5. Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenson J, Donaldson A, Varley J. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics*. 2010 Jan;125(1):e17-23
6. Vernon TW, Holden AN, Barrett AC, Bradshaw J, Ko JA, McGarry ES, Horowitz EJ, Tagavi DM, German TC. A Pilot Randomized Clinical Trial of an Enhanced Pivotal

Response Treatment Approach for Young Children with Autism: The PRISM Model. *J Autism Dev Disord*. 2019 Jun;49(6):2358-2373
7. Rogers SJ, Estes A, Lord C, Munson J, Rocha M, Winter J, Greenson J, Colombi C, Dawson G, Vismara LA, Sugar CA, Hellemann G, Whelan F, Talbott M. A Multisite Randomized Controlled Two-Phase Trial of the Early Start Denver Model Compared to Treatment as Usual. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2019 Sep;58(9):853-865
8. Xu Y, Yang J, Yao J, Chen J, Zhuang X, Wang W, Zhang X, Lee GT. A Pilot Study of a Culturally Adapted Early Intervention for Young Children With Autism Spectrum Disorders in China. *J Early Interv*. 2018;40(1):52–68
9. Barrett AC, Vernon ES. McGarry, AN. Holden JB, Jordan AK, Erin JH, Tamsin CG, Social responsiveness and language use associated with an enhanced PRT approach for young children with ASD: results from a pilot RCT of the PRISM model. *Research in Autism Spectrum Disorders*. Volume 71, March 2020, 101497
10. de Korte MWP, van den Berk-Smeekens I, Buitelaar JK, Staal WG, van Dongen-Boomsma M. Pivotal Response Treatment for School-Aged Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Trial. *J Autism Dev Disord*. 2021 Dec;51(12):4506-4519
11. Fox, 2018. Using the Brief Observation of Social Communication Change (BOSCC) to evaluate change in parent-child interaction following pivotal response treatment (PRT).
12. Gengoux GW, Schwartzman JM, Millan ME, Schuck RK, Ruiz AA, Weng Y, Long J, Hardan AY. Enhancing Social Initiations Using Naturalistic Behavioral Intervention: Outcomes from a Randomized Controlled Trial for Children with Autism. *J Autism Dev Disord*. 2021 Oct;51(10):3547-3563
13. Mohammadzaheri F, Koegel LK, Bakhshi E, Khosrowabadi R, Soleymani Z. The Effect of Teaching Initiations on the Communication of Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Clinical Trial. *J Autism Dev Disord*. 2022 Jun;52(6):2598-2609
14. Rollins PR, De Froy A, Campbell M, Hoffman RT. Mutual Gaze: An Active Ingredient for Social Development in Toddlers with ASD: A Randomized Control Trial. *J Autism Dev Disord*. 2021 Jun;51(6):1921-1938
15. Rollins PR, De Froy AM. Reexamining Pathways Early Autism Intervention in Children Before and After the Third Birthday: A Randomized Control Trial. *J Autism Dev Disord*. 2023 Mar;53(3):1189-1201
16. van den Berk-Smeekens I, de Korte MWP, van Dongen-Boomsma M, Oosterling IJ, den Boer JC, Barakova EI, Lourens T, Glennon JC, Staal WG, Buitelaar JK. Pivotal Response Treatment with and without robot-assistance for children with autism: a randomized controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022 Dec;31(12):1871-1883

17. Wang SH, Zhang HT, Zou YY, Cheng SM, Zou XB, Chen KY. Efficacy and moderating factors of the Early Start Denver Model in Chinese toddlers with autism spectrum disorder: a longitudinal study. *World J Pediatr*. 2023 Aug;19(8):741-752
18. Wang L, Li S, Wang C. Using Pivotal Response Treatment to Improve Language Functions of Autistic Children in Special Schools: A Randomized Controlled Trial. *J Autism Dev Disord*. 2023 Apr 26:1–13
19. Schottelkorb AA, Swan KL, Ogawa Y. Intensive Child-Centered Play Therapy for Children on the Autism Spectrum: A Pilot Study. *J Couns Dev*. 2020; 98(1), 63–73

FOREST PLOT

SINTOMI CORE_COMUNICAZIONE/INTERAZIONE SOCIALE; VALUTATA DAL CLINICO CON LE SCALE: VABS I E II (COMM/SOCIALIZ): MODIFIED ADOS SOCIAL AFFECT; CMAE (SOC. INTERACTION); BOSCC; SRS-2 (SOC. COMM); ABC (SOC. WITHDRAL) (FOLLOW UP: INTERVALLO 2 MESI A 24 MESI) [PUNTEGGI MAGGIORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI]

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.1.1 ESDM				
Barrett 2020	1.14	0.48	5.4%	1.14 [0.20, 2.08]
Dawson 2010	0.04	0.306	7.7%	0.04 [-0.56, 0.64]
Geongoux 2021	0.39	0.31	7.6%	0.39 [-0.22, 1.00]
Rogers 2012	-0.11	0.198	9.2%	-0.11 [-0.50, 0.28]
Rollins 2020	0.2	0.25	8.5%	0.20 [-0.29, 0.69]
Rollins 2023	1.02	0.26	8.3%	1.02 [0.51, 1.53]
Wang 2022	-0.44	0.3	7.7%	-0.44 [-1.03, 0.15]
Subtotal (95% CI)			**54.3%**	**0.28 [-0.12, 0.67]**
Heterogeneity: Tau² = 0.20; Chi² = 21.41, df = 6 (P = 0.002); I² = 72%				
Test for overall effect: Z = 1.36 (P = 0.17)				
1.1.2 SCERTS				
Morgan 2019	0.3	0.142	9.9%	0.30 [0.02, 0.58]
Subtotal (95% CI)			**9.9%**	**0.30 [0.02, 0.58]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 2.11 (P = 0.03)				
1.1.3 PIVOTAL				
De Korte 2021	0.56	0.31	7.6%	0.56 [-0.05, 1.17]
Fox 2018	1.49	0.35	7.0%	1.49 [0.80, 2.18]
Gengoux 2019	0.526	0.304	7.7%	0.53 [-0.07, 1.12]
Rezaei 2018	-1.03	0.362	6.9%	-1.03 [-1.74, -0.32]
Wang 2023	0.83	0.38	6.6%	0.83 [0.09, 1.57]
Subtotal (95% CI)			**35.8%**	**0.48 [-0.29, 1.24]**
Heterogeneity: Tau² = 0.65; Chi² = 26.66, df = 4 (P < 0.0001); I² = 85%				
Test for overall effect: Z = 1.22 (P = 0.22)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.35 [0.04, 0.66]**
Heterogeneity: Tau² = 0.24; Chi² = 50.33, df = 12 (P < 0.00001); I² = 76%				
Test for overall effect: Z = 2.23 (P = 0.03)				
Test for subgroup differences: Chi² = 0.22, df = 2 (P = 0.90), I² = 0%				

SINTOMI CORE_COMUNICAZIONE/INTERAZIONE SOCIALE VALUTATA DAL GENITORE CON LE SCALE: VABS II COMUNICATION/SOCIALIZATION (FOLLOW UP: INTERVALLO 6 MESI A 6 MESI) [PUNTEGGI MAGGIORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI]

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
De Korte 2021	0.9	0.32	35.2%	0.90 [0.27, 1.53]
Schottelkorb 2020	0.82	0.44	19.5%	0.82 [-0.04, 1.68]
van den Berk-Smeekens 2021	0.18	0.37	27.0%	0.18 [-0.55, 0.91]
Vernon 2019	1.1	0.454	18.3%	1.10 [0.21, 1.99]
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.73 [0.34, 1.12]**
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 3.20, df = 3 (P = 0.36); I² = 6%				
Test for overall effect: Z = 3.65 (P = 0.0003)				

SINTOMI CORE_COMUNICAZIONE/INTERAZIONE SOCIALE VALUTATA DAL GENITORE VALUTATA A 20 SETTIMANE

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
De Korte 2021	0.82	0.32	100.0%	0.82 [0.19, 1.45]
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.82 [0.19, 1.45]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.56 (P = 0.01)

SINTOMI CORE_COMUNICAZIONE/INTERAZIONE SOCIALE; VALUTATA DALL' INSEGNANTE CON LE SCALE: SRS; SSRS (FOLLOW UP: INTERVALLO 8 MESI A 8 MESI) [PUNTEGGI MAGGIORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI]

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
De Korte 2021	0.16	0.3	17.2%	0.16 [-0.43, 0.75]
Morgan 2019	0.56	0.148	70.8%	0.56 [0.27, 0.85]
van den Berk-Smeekens 2021	0.29	0.36	12.0%	0.29 [-0.42, 1.00]
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.46 [0.21, 0.70]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.68, df = 2 (P = 0.43); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 3.68 (P = 0.0002)

SINTOMI CORE_COMUNICAZIONE/INTERAZIONE SOCIALE; VALUTATA DALL' INSEGNANTE VALUTATA A 20 SETTIMANE

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
De Korte 2021	0.34	0.3	100.0%	0.34 [-0.25, 0.93]
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.34 [-0.25, 0.93]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.13 (P = 0.26)

SINTOMI CORE_COMPORTAMENTI INTERESSI ATTIVITÀ RISTRETTI E RIPETITIVI; VALUTATA DAL CLINICO CON LE SCALE: RBS; ADOS (RESTRICTIVE AND REPETITIVE SUBS); ABC (STEREOTYPIC BEHAVIOR) (FOLLOW UP: INTERVALLO 3 MESI A 24 MESI) [PUNTEGGI MINORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI]

Study or Subgroup	INEC comprensivo Mean	SD	Total	TAU/No Treat Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.6.1 ESDM								
Dawson 2010	16.7	13.1	24	22	16.3	21	16.9%	-0.35 [-0.95, 0.24]
Geongoux 2021	68.6	14.8	22	71	12.2	20	16.0%	-0.17 [-0.78, 0.43]
Rogers 2012	3.96	1.86	49	3.82	2.04	49	37.6%	0.07 [-0.32, 0.47]
Wang 2022	2.24	1.14	21	2.75	1.19	24	16.8%	-0.43 [-1.02, 0.16]
Subtotal (95% CI)			**116**			**114**	**87.2%**	**-0.15 [-0.41, 0.11]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.52, df = 3 (P = 0.47); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 1.15 (P = 0.25)								
1.6.2 PIVOTAL								
Rezaei 2018	8.05	4.52	17	9.41	2.38	17	12.8%	-0.37 [-1.05, 0.31]
Subtotal (95% CI)			**17**			**17**	**12.8%**	**-0.37 [-1.05, 0.31]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 1.06 (P = 0.29)								
Total (95% CI)			**133**			**131**	**100.0%**	**-0.18 [-0.42, 0.06]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.85, df = 4 (P = 0.58); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 1.45 (P = 0.15)								
Test for subgroup differences: Chi² = 0.34, df = 1 (P = 0.56), I² = 0%								

COMPORTAMENTO; VALUTATODAL CLINICO

Study or Subgroup	ICEN comprensivo Mean	SD	Total	TAU/No Treat Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Wang 2022	9.67	3.83	21	7.5	3.62	24	100.0%	0.57 [-0.03, 1.17]
Total (95% CI)			**21**			**24**	**100.0%**	**0.57 [-0.03, 1.17]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 1.88 (P = 0.06)								

COMPORTAMENTO; VALUTATO DALL' INSEGNANTE CON LA SCALA: SSRS (PROBLEM BEHAVIOURS) (FOLLOW UP: INTERVALLO 8 MESI A 8 MESI) [PUNTEGGI MINORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI

Study or Subgroup	TAU/NoTreat Mean	SD	Total	TAU/No Treat Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Morgan 2019	97.69	14.61	118	103.31	15.32	79	100.0%	-0.38 [-0.66, -0.09]
Total (95% CI)			**118**			**79**	**100.0%**	**-0.38 [-0.66, -0.09]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 2.56 (P = 0.01)								

COMPORTAMENTO VALUTATO DAL GENITORE

Study or Subgroup	ICEN comprensivo Mean	SD	Total	TAU/No Treat Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
De Korte 2021	57.56	6.47	22	60.5	6.16	22	66.3%	-0.46 [-1.06, 0.14]
Schottelkorb 2020	62.96	8.59	12	68.82	9.99	11	33.7%	-0.61 [-1.45, 0.23]
Total (95% CI)			**34**			**33**	**100.0%**	**-0.51 [-1.00, -0.02]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.08, df = 1 (P = 0.77); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.04 (P = 0.04)

COMPORTAMENTO VALUTATO DAL GENITORE A 20 SETTIMANE

Study or Subgroup	ICEN comprensivo Mean	SD	Total	TAU/No Treat Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
De Korte 2021	55	5.86	22	59	5.96	22	100.0%	-0.66 [-1.27, -0.06]
Total (95% CI)			**22**			**22**	**100.0%**	**-0.66 [-1.27, -0.06]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.14 (P = 0.03)

ABILITÀ ADATTIVE; VALUTATA DAL CLINICO/RICERCATORE CON LE SCALE: VABS I E II VABS-II ADAPTIVE BEHAVIOR COMPOSITE (ABC) SCORE (FOLLOW UP: INTERVALLO 3 MESI A 24 MESI) [PUNTEGGI MAGGIORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI]

Study or Subgroup	INEC comprensivo Mean	SD	Total	TAU/No Treat Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.11.1 ESDM								
Dawson 2010	68.7	15.9	24	59.1	8.8	21	8.9%	0.72 [0.11, 1.33]
Geongoux 2021	74.8	11	22	73.8	12	20	9.0%	0.09 [-0.52, 0.69]
Rogers 2012	77.43	9.59	49	80.33	11.34	49	14.3%	-0.27 [-0.67, 0.12]
Rogers 2019	39.76	12.07	44	36.69	14.32	36	12.9%	0.23 [-0.21, 0.67]
Rollins 2020	74.5	9.7	54	73.6	9.9	24	11.8%	0.09 [-0.39, 0.57]
Wang 2022	17.57	5.23	21	14.92	4.31	24	9.1%	0.55 [-0.05, 1.14]
Subtotal (95% CI)			**214**			**174**	**66.1%**	**0.19 [-0.10, 0.48]**
Heterogeneity: Tau² = 0.06; Chi² = 9.70, df = 5 (P = 0.08); I² = 48%								
Test for overall effect: Z = 1.30 (P = 0.19)								
1.11.2 SCERTS								
Morgan 2019	76.18	11.28	118	72.67	10.03	79	18.3%	0.32 [0.04, 0.61]
Subtotal (95% CI)			**118**			**79**	**18.3%**	**0.32 [0.04, 0.61]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 2.21 (P = 0.03)								
1.11.3 PIVOTAL								
De Korte 2021	81.76	8.77	22	80	5.76	22	9.2%	0.23 [-0.36, 0.83]
Wang 2023	54.93	14.89	15	39.53	15.24	15	6.4%	0.99 [0.23, 1.76]
Subtotal (95% CI)			**37**			**37**	**15.6%**	**0.57 [-0.17, 1.32]**
Heterogeneity: Tau² = 0.17; Chi² = 2.38, df = 1 (P = 0.12); I² = 58%								
Test for overall effect: Z = 1.52 (P = 0.13)								
Total (95% CI)			**369**			**290**	**100.0%**	**0.27 [0.04, 0.49]**

Heterogeneity: Tau² = 0.05; Chi² = 14.53, df = 8 (P = 0.07); I² = 45%
Test for overall effect: Z = 2.35 (P = 0.02)
Test for subgroup differences: Chi² = 1.05, df = 2 (P = 0.59), I² = 0%

ABILITÀ ADATTIVE; VALUTATA DAL GENITORE CON LE SCALE: VABS-II ADAPTIVE BEHAVIOR COMPOSITE (ABC) SCORE (FOLLOW UP: INTERVALLO 6 MESI A 6 MESI) [PUNTEGGI MAGGIORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI]

Study or Subgroup	INEC comprensivo Mean	SD	Total	TAU/No Treat Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Vernon 2019	87.91	12.99	12	73.27	8.22	11	100.0%	1.29 [0.37, 2.20]
Total (95% CI)			**12**			**11**	**100.0%**	**1.29 [0.37, 2.20]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.76 (P = 0.006)

STRESS DEI GENITORI; VALUTATA DAL CLINICO, CON LA SCALA: QRS TOTAL PARENTING STRESS (FOLLOW UP: INTERVALLO 3 MESI A 3 MESI) [PUNTEGGI MINORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI]

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
De Korte 2021	-0.71	0.31	41.6%	-0.71 [-1.32, -0.10]
Rogers 2012	-0.3	0.51	16.8%	-0.30 [-1.30, 0.70]
van den Berk-Smeekens 2021	-0.06	0.31	41.6%	-0.06 [-0.67, 0.55]
Total (95% CI)			**100.0%**	**-0.37 [-0.79, 0.05]**

Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 2.22, df = 2 (P = 0.33); I² = 10%
Test for overall effect: Z = 1.73 (P = 0.08)

ABILITÀ DI LINGUAGGIO; VALUTATA DAL CLINICO CON LE SEGUENTI SCALE: MSEL; PLS-5 (FOLLOW UP: INTERVALLO 3 MESI A 24 MESI) [PUNTEGGI MAGGIORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI]

Study or Subgroup	INEC comprensivo Mean	SD	Total	TAU/No Treat Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.14.1 ESDM								
Barrett 2020	35.85	31.09	12	23.87	24.37	9	6.7%	0.40 [-0.47, 1.28]
Rogers 2012	56.65	23.65	49	54.35	21.94	49	24.7%	0.10 [-0.30, 0.50]
Rogers 2019	39.59	15.31	45	36.09	14.52	36	21.3%	0.23 [-0.21, 0.67]
Wang 2022	52.41	16.32	21	47.52	15.79	24	13.4%	0.30 [-0.29, 0.89]
Subtotal (95% CI)			**127**			**118**	**66.1%**	**0.21 [-0.05, 0.46]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.58, df = 3 (P = 0.90); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 1.59 (P = 0.11)								
1.14.2 PIVOTAL								
Fox 2018	65.86	15.56	22	62.58	13.93	20	12.7%	0.22 [-0.39, 0.82]
Mohammadzaheri 2021	123.43	9.31	10	114.92	7.89	10	5.9%	0.94 [0.01, 1.88]
Vernon 2019	90.42	18.49	12	72.64	18.97	11	6.8%	0.92 [0.05, 1.78]
Wang 2023	5.8	1.94	15	3.66	2.08	15	8.4%	1.04 [0.27, 1.80]
Subtotal (95% CI)			**59**			**56**	**33.9%**	**0.70 [0.27, 1.12]**
Heterogeneity: Tau² = 0.03; Chi² = 3.64, df = 3 (P = 0.30); I² = 18%								
Test for overall effect: Z = 3.21 (P = 0.001)								
Total (95% CI)			**186**			**174**	**100.0%**	**0.37 [0.14, 0.61]**

Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 8.27, df = 7 (P = 0.31); I² = 15%
Test for overall effect: Z = 3.11 (P = 0.002)
Test for subgroup differences: Chi² = 3.80, df = 1 (P = 0.05), I² = 73.7%

FUNZIONAMENTO/MIGLIORAMENTO GLOBALE; VALUTATO DAL CLINICO CON LE SCALE: ADOS SEVERITY SCORE; CARS-CHINESE VERS. (BEHAVIORAL RATING SCALE); ADOS-2 CSS; CGI-S: CGI-I SUBSCALE (FOLLOW UP: INTERVALLO 2 MESI A 24 MESI) [PUNTEGGI MINORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI]

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.17.1 ESDM				
Dawson 2010	-0.16	0.316	14.8%	-0.16 [-0.78, 0.46]
Rogers 2019	0.22	0.224	16.2%	0.22 [-0.22, 0.66]
Xu 2018	-1.09	0.362	14.0%	-1.09 [-1.80, -0.38]
Subtotal (95% CI)			**45.0%**	**-0.30 [-1.04, 0.43]**
Heterogeneity: Tau² = 0.33; Chi² = 9.47, df = 2 (P = 0.009); I² = 79%				
Test for overall effect: Z = 0.81 (P = 0.42)				
1.17.2 PIVOTAL				
De Korte 2021	0.89	0.32	14.7%	0.89 [0.26, 1.52]
Gengoux 2019	0.735	0.318	14.8%	0.73 [0.11, 1.36]
van den Berk-Smeekens 2021	-0.57	0.39	13.6%	-0.57 [-1.33, 0.19]
Vernon 2019	1.5	0.484	12.0%	1.50 [0.55, 2.45]
Subtotal (95% CI)			**55.0%**	**0.62 [-0.15, 1.39]**
Heterogeneity: Tau² = 0.47; Chi² = 13.46, df = 3 (P = 0.004); I² = 78%				
Test for overall effect: Z = 1.59 (P = 0.11)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.20 [-0.37, 0.77]**
Heterogeneity: Tau² = 0.47; Chi² = 32.59, df = 6 (P < 0.0001); I² = 82%				
Test for overall effect: Z = 0.69 (P = 0.49)				
Test for subgroup differences: Chi² = 2.91, df = 1 (P = 0.09), I² = 65.6%				

FUNZIONAMENTO/MIGLIORAMENTO GLOBALE; VALUTATO DAL CLINICO a 20 SETTIMANE CON LE SCALE: ADOS SEVERITY SCORE; CARS-CHINESE VERS. (BEHAVIORAL RATING SCALE); ADOS-2 CSS; CGI-S: CGI-I SUBSCALE (FOLLOW UP: INTERVALLO 2 MESI A 24 MESI) [PUNTEGGI MINORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI]

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.18.2 PIVOTAL				
De Korte 2021	0.82	0.32	100.0%	0.82 [0.19, 1.45]
Subtotal (95% CI)			**100.0%**	**0.82 [0.19, 1.45]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 2.56 (P = 0.01)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.82 [0.19, 1.45]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 2.56 (P = 0.01)				
Test for subgroup differences: Not applicable				

FUNZIONAMENTO/MIGLIORAMENTO GLOBALE; VALUTATA DALL' INSEGNANTE CON LA SCALA: BRIEF [TEACHER FORM]-GEC (FOLLOW UP: INTERVALLO 8 MESI A 8 MESI) [PUNTEGGI MINORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI]

Study or Subgroup	INEC comprensivo Mean	SD	Total	TAU/No Treat Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Rogers 2012	0.34	0.29	49	0.34	0.34	49	58.5%	0.00 [-0.40, 0.40]
Rogers 2019	76.14	26.93	44	70.69	36.64	29	41.5%	0.17 [-0.30, 0.64]
Total (95% CI)			**93**			**78**	**100.0%**	**0.07 [-0.23, 0.37]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.31, df = 1 (P = 0.58); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.47 (P = 0.64)

ATTENZIONE CONDIVISA; VALUTATA DAL CLINICO CON LA SCALA: JOINT ATTENTION_ORIENTING TO SOCIAL, NONSOCIAL AND JOINT ATTENTION STIMULI (FOLLOW UP: INTERVALLO 3 MESI A 24 MESI) [PUNTEGGI MAGGIORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI]

Study or Subgroup	INEC comprensivo Mean	SD	Total	TAU/No Treat Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Geongoux 2021	1	2.96	22	0.5	1.63	20	19.9%	0.20 [-0.40, 0.81]
Rogers 2012	0.34	0.29	49	0.34	0.34	49	46.8%	0.00 [-0.40, 0.40]
Rogers 2019	76.14	26.93	44	70.69	36.64	29	33.3%	0.17 [-0.30, 0.64]
Total (95% CI)			**115**			**98**	**100.0%**	**0.10 [-0.17, 0.37]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.45, df = 2 (P = 0.80); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.71 (P = 0.48)

IMITAZIONE; VALUTATA DAL CLINICO CON LA SCALA: IMITATIVE SEQUENCES (ROGERS SJ, 2003) (FOLLOW UP: INTERVALLO 3 MESI A 3 MESI) [PUNTEGGI MAGGIORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI]

Study or Subgroup	INEC comprensivo Mean	SD	Total	TAU/No Treat Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Rogers 2012	4.58	3.45	49	3.76	3.44	49	69.8%	0.24 [-0.16, 0.63]
Wang 2023	16.67	3.37	15	14	3.59	15	30.2%	0.75 [0.00, 1.49]
Total (95% CI)			**64**			**64**	**100.0%**	**0.39 [-0.07, 0.85]**

Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 1.40, df = 1 (P = 0.24); I² = 29%
Test for overall effect: Z = 1.67 (P = 0.10)

DIS-REGOLAZIONE EMOTIVA (IRRITABILITÀ); VALUTATA DAL CLINICO CON LA SCALA: ABERRANT BEHAVIOR CHECKLIST (ABC)_IRRITABILITY (FOLLOW UP: INTERVALLO 3 MESI A 3 MESI) [PUNTEGGI MINORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI]

Study or Subgroup	INEC comprensivo Mean	SD	Total	TAU/No Treat Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Rezaei 2018	13.41	4.8	17	13.76	2.1	17	100.0%	-0.09 [-0.76, 0.58]
Total (95% CI)			**17**			**17**	**100.0%**	**-0.09 [-0.76, 0.58]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.27 (P = 0.79)

ABILITÀ DI LINGUAGGIO RECETTIVO; VALUTATA DAL CLINICO CON LE SCALE: MSEL (RECEPTIVE LANGUAGE); MCDI (WORDS AND GESTURES); PPVT-4 (FOLLOW UP: INTERVALLO 3 MESI A 24 MESI) [PUNTEGGI MAGGIORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI]

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.15.1 ESDM				
Dawson 2010	0.6	0.306	17.9%	0.60 [0.00, 1.20]
Rogers 2012	-0.19	0.199	24.5%	-0.19 [-0.58, 0.20]
Wang 2022	0.51	0.304	18.0%	0.51 [-0.09, 1.11]
Subtotal (95% CI)			**60.4%**	**0.27 [-0.28, 0.81]**
Heterogeneity: Tau² = 0.16; Chi² = 6.48, df = 2 (P = 0.04); I² = 69%				
Test for overall effect: Z = 0.96 (P = 0.34)				
1.15.2 SCERTS				
Morgan 2019	0	0.148	27.9%	0.00 [-0.29, 0.29]
Subtotal (95% CI)			**27.9%**	**0.00 [-0.29, 0.29]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 0.00 (P = 1.00)				
1.15.3 PIVOTAL				
Vernon 2019	1.005	0.446	11.7%	1.00 [0.13, 1.88]
Subtotal (95% CI)			**11.7%**	**1.00 [0.13, 1.88]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 2.25 (P = 0.02)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.27 [-0.10, 0.64]**
Heterogeneity: Tau² = 0.11; Chi² = 11.13, df = 4 (P = 0.03); I² = 64%				
Test for overall effect: Z = 1.43 (P = 0.15)				
Test for subgroup differences: Chi² = 4.86, df = 2 (P = 0.09), I² = 58.8%				

ABILITÀ COGNITIVE; VALUTATA DAL CLINICO CON LE SCALE: MSEL DQ (FOLLOW UP: INTERVALLO 3 MESI A 24 MESI) [PUNTEGGI MAGGIORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI]

Study or Subgroup	INEC comprensivo Mean	SD	Total	TAU/No Treat Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.23.1 ESDM								
Dawson 2010	78.6	24.2	24	66.3	15.3	21	15.1%	0.59 [-0.01, 1.19]
Rogers 2012	69.82	17.9	49	67.92	17.93	49	24.2%	0.11 [-0.29, 0.50]
Rogers 2019	83.09	26.12	44	79.14	25.58	35	21.6%	0.15 [-0.29, 0.60]
Wang 2022	18.95	11.08	21	14.79	7.79	24	15.3%	0.43 [-0.16, 1.02]
Subtotal (95% CI)			**138**			**129**	**76.2%**	**0.25 [0.01, 0.49]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.29, df = 3 (P = 0.52); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 2.04 (P = 0.04)								
1.23.2 PIVOTAL								
Gengoux 2019	51.1	3.9	23	53.8	10.1	20	15.0%	-0.36 [-0.96, 0.25]
Vernon 2019	90.67	27.28	12	68.36	21.26	11	8.8%	0.87 [0.01, 1.74]
Subtotal (95% CI)			**35**			**31**	**23.8%**	**0.22 [-0.98, 1.42]**
Heterogeneity: Tau² = 0.61; Chi² = 5.23, df = 1 (P = 0.02); I² = 81%								
Test for overall effect: Z = 0.36 (P = 0.72)								
Total (95% CI)			**173**			**160**	**100.0%**	**0.24 [-0.05, 0.52]**
Heterogeneity: Tau² = 0.05; Chi² = 8.04, df = 5 (P = 0.15); I² = 38%								
Test for overall effect: Z = 1.63 (P = 0.10)								
Test for subgroup differences: Chi² = 0.00, df = 1 (P = 0.96), I² = 0%								

ABILITÀ DI LINGUAGGIO ESPRESSIVO; VALUTATA DAL CLINICO CON LE SCALE: EOWVP; EVT-2; MSEL (EL), MACARTHUR-BATES CDI (PROD 680/396 WORDS); PLS-5 (EXP ST SCORE); MSEL (EXP LANG SKILLS) (FOLLOW UP: INTERVALLO 3 MESI A 24 MESI) [PUNTEGGI MAGGIORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI]

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.16.1 ESDM				
Dawson 2010	0.55	0.306	10.3%	0.55 [-0.05, 1.15]
Rogers 2012	0.05	0.204	19.6%	0.05 [-0.35, 0.45]
Rollins 2023	0.56	0.25	14.4%	0.56 [0.07, 1.05]
Wang 2022	0.34	0.301	10.6%	0.34 [-0.25, 0.93]
Subtotal (95% CI)			**54.9%**	**0.33 [0.06, 0.59]**
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 3.24, df = 3 (P = 0.36); I² = 7%				
Test for overall effect: Z = 2.45 (P = 0.01)				
1.16.2 SCERTS				
Morgan 2019	0.09	0.148	29.6%	0.09 [-0.20, 0.38]
Subtotal (95% CI)			**29.6%**	**0.09 [-0.20, 0.38]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 0.61 (P = 0.54)				
1.16.3 PIVOTAL				
Gengoux 2019	0.722	0.314	9.9%	0.72 [0.11, 1.34]
Vernon 2019	0.615	0.428	5.7%	0.61 [-0.22, 1.45]
Subtotal (95% CI)			**15.6%**	**0.68 [0.19, 1.18]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.04, df = 1 (P = 0.84); I² = 0%				
Test for overall effect: Z = 2.70 (P = 0.007)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.32 [0.11, 0.52]**
Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 7.59, df = 6 (P = 0.27); I² = 21%				
Test for overall effect: Z = 2.96 (P = 0.003)				
Test for subgroup differences: Chi² = 4.32, df = 2 (P = 0.12), I² = 53.7%				

ABILITÀ MOTORIE; VALUTATA DAL CLINICO CON LA SCALA: MSEL (FINE MOTOR); VABS (MOTOR SKILLS) (FOLLOW UP: INTERVALLO 6 MESI A 24 MESI) [PUNTEGGI MAGGIORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI]

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.24.1 ESDM				
Dawson 2010	0.615	0.308	20.2%	0.61 [0.01, 1.22]
Wang 2022	0.52	0.3	20.8%	0.52 [-0.07, 1.11]
Subtotal (95% CI)			**41.0%**	**0.57 [0.15, 0.99]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.05, df = 1 (P = 0.83); I² = 0%				
Test for overall effect: Z = 2.63 (P = 0.008)				
1.24.2 PIVOTAL				
Vernon 2019	0.71	0.433	12.8%	0.71 [-0.14, 1.56]
Wang 2023	0.09	0.07	46.3%	0.09 [-0.05, 0.23]
Subtotal (95% CI)			**59.0%**	**0.25 [-0.28, 0.79]**
Heterogeneity: Tau² = 0.10; Chi² = 2.00, df = 1 (P = 0.16); I² = 50%				
Test for overall effect: Z = 0.93 (P = 0.35)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.36 [0.01, 0.72]**
Heterogeneity: Tau² = 0.06; Chi² = 6.21, df = 3 (P = 0.10); I² = 52%				
Test for overall effect: Z = 2.03 (P = 0.04)				
Test for subgroup differences: Chi² = 0.81, df = 1 (P = 0.37), I² = 0%				

ABILITÀ MOTORIE; VALUTATA DAL GENITORE CON LA SCALA VABS MOTOR SKILLS (FOLLOW UP: INTERVALLO 6 MESI A 6 MESI) [PUNTEGGI MAGGIORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI]

	INEC comprensivo			TAU/No Treat				Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI
Vernon 2019	92.91	18.32	12	92.91	18.33	11	100.0%	0.00 [-0.82, 0.82]
Total (95% CI)			**12**			**11**	**100.0%**	**0.00 [-0.82, 0.82]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.00 (P = 1.00)								

RITENZIONE IN TRATTAMENTO (FOLLOW UP: INTERVALLO 2 MESI A 24 MESI). NUMERO DI PARTECIPANTI CHE HANNO COMPLETATO IL TRATTAMENTO.

Study or Subgroup	INEC comprensivo Events	Total	TAU/No Treat Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.26.1 ESDM						
Barrett 2020	12	16	9	12	1.5%	1.00 [0.65, 1.54]
Dawson 2010	24	24	21	24	7.1%	1.14 [0.96, 1.35]
Rogers 2012	49	49	49	49	18.5%	1.00 [0.96, 1.04]
Rogers 2019	45	55	36	63	4.0%	1.43 [1.12, 1.83]
Rollins 2020	54	65	24	27	6.9%	0.93 [0.79, 1.11]
Rollins 2023	25	37	22	32	2.6%	0.98 [0.71, 1.36]
Wang 2022	23	30	30	30	5.4%	0.77 [0.63, 0.94]
Xu 2018	16	20	20	20	4.4%	0.80 [0.64, 1.02]
Subtotal (95% CI)		**296**		**257**	**50.5%**	**0.99 [0.88, 1.11]**
Total events	248		211			
Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 21.80, df = 7 (P = 0.003); I² = 68%						
Test for overall effect: Z = 0.20 (P = 0.84)						
1.26.2 PIVOTAL						
De Korte 2021	23	25	22	24	7.2%	1.00 [0.85, 1.19]
Gengoux 2019	23	24	20	24	5.7%	1.15 [0.94, 1.40]
Rezaei 2018	17	17	17	17	11.3%	1.00 [0.90, 1.12]
van den Berk-Smeekens 2021	25	27	23	26	6.7%	1.05 [0.88, 1.25]
Vernon 2019	12	16	11	12	2.5%	0.82 [0.59, 1.14]
Subtotal (95% CI)		**109**		**103**	**33.4%**	**1.02 [0.95, 1.10]**
Total events	100		93			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.37, df = 4 (P = 0.50); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.48 (P = 0.63)						
1.26.3 SCERTS						
Morgan 2019	111	118	76	79	16.2%	0.98 [0.92, 1.04]
Subtotal (95% CI)		**118**		**79**	**16.2%**	**0.98 [0.92, 1.04]**
Total events	111		76			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.70 (P = 0.49)						
Total (95% CI)		**523**		**439**	**100.0%**	**1.00 [0.94, 1.05]**
Total events	459		380			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 25.41, df = 13 (P = 0.02); I² = 49%						
Test for overall effect: Z = 0.08 (P = 0.93)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.69, df = 2 (P = 0.71), I² = 0%						

ANALISI DI SOTTOGRUPPO

ANALISI DI SOTTOGRUPPO ETA' CRONOLOGICA / QUOZIENTE INTELLETTIVO (QI)

SOTTOGRUPPO ETÀ CRONOLOGICA 12 MESI -6 ANNI

SINTOMI CORE_COMUNICAZIONE /INTERAZIONE SOCIALE; VALUTATA DAL CLINICO [PUNTEGGI MAGGIORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI]

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
2.2.1 ESDM				
Barrett 2020	1.14	0.48	6.2%	1.14 [0.20, 2.08]
Dawson 2010	0.04	0.306	9.7%	0.04 [-0.56, 0.64]
Geongoux 2021	0.39	0.31	9.6%	0.39 [-0.22, 1.00]
Rogers 2012	-0.11	0.198	12.5%	-0.11 [-0.50, 0.28]
Rollins 2020	0.2	0.25	11.1%	0.20 [-0.29, 0.69]
Rollins 2023	1.02	0.26	10.8%	1.02 [0.51, 1.53]
Subtotal (95% CI)			**59.8%**	**0.39 [-0.02, 0.79]**
Heterogeneity: Tau² = 0.17; Chi² = 15.98, df = 5 (P = 0.007); I² = 69%				
Test for overall effect: Z = 1.89 (P = 0.06)				
2.2.2 SCERTS				
Morgan 2019	0.3	0.142	13.9%	0.30 [0.02, 0.58]
Subtotal (95% CI)			**13.9%**	**0.30 [0.02, 0.58]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 2.11 (P = 0.03)				
2.2.3 PIVOTAL				
Fox 2018	1.49	0.35	8.6%	1.49 [0.80, 2.18]
Gengoux 2019	0.526	0.304	9.7%	0.53 [-0.07, 1.12]
Wang 2023	0.83	0.38	8.0%	0.83 [0.09, 1.57]
Subtotal (95% CI)			**26.3%**	**0.93 [0.36, 1.51]**
Heterogeneity: Tau² = 0.14; Chi² = 4.39, df = 2 (P = 0.11); I² = 54%				
Test for overall effect: Z = 3.18 (P = 0.001)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.52 [0.22, 0.82]**
Heterogeneity: Tau² = 0.15; Chi² = 28.37, df = 9 (P = 0.0008); I² = 68%				
Test for overall effect: Z = 3.39 (P = 0.0007)				
Test for subgroup differences: Chi² = 3.79, df = 2 (P = 0.15), I² = 47.3%				

SOTTOGRUPPO ETÀ CRONOLOGICA 12 ANNI / CAPACITÀ INTELLETTIVE QI>70

SINTOMI CORE_COMUNICAZIONE /INTERAZIONE SOCIALE; VALUTATA DAL CLINICO

[PUNTEGGI MAGGIORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI]

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
3.1.3 PIVOTAL				
Rezaei 2018	-1.03	0.362	100.0%	-1.03 [-1.74, -0.32]
Subtotal (95% CI)			**100.0%**	**-1.03 [-1.74, -0.32]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 2.85 (P = 0.004)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**-1.03 [-1.74, -0.32]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 2.85 (P = 0.004)				
Test for subgroup differences: Not applicable				

SOTTOGRUPPO ETÀ CRONOLOGICA 12 MESI -6 ANNI

SINTOMI CORE_COMPORTAMENTI INTERESSI ATTIVITÀ RISTRETTI E RIPETITIVI; VALUTATA DAL CLINICO

[PUNTEGGI MINORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI]

Study or Subgroup	INEC comprensivo Mean	SD	Total	TAU/No Treat Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
2.4.1 ESDM								
Dawson 2010	16.7	13.1	24	22	16.3	21	36.2%	-0.35 [-0.95, 0.24]
Rogers 2012	3.96	1.86	49	3.82	2.04	49	63.8%	0.07 [-0.32, 0.47]
Subtotal (95% CI)			**73**			**70**	**100.0%**	**-0.08 [-0.48, 0.32]**
Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 1.38, df = 1 (P = 0.24); I² = 27%								
Test for overall effect: Z = 0.41 (P = 0.68)								
Total (95% CI)			**73**			**70**	**100.0%**	**-0.08 [-0.48, 0.32]**
Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 1.38, df = 1 (P = 0.24); I² = 27%								
Test for overall effect: Z = 0.41 (P = 0.68)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

SOTTOGRUPPO ETÀ CRONOLOGICA 12 ANNI /CAPACITÀ INTELLETTIVE QI>70

SINTOMI CORE_COMPORTAMENTI INTERESSI ATTIVITÀ RISTRETTI E RIPETITIVI; VALUTATA DAL CLINICO

[PUNTEGGI MINORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI]

Study or Subgroup	INEC comprensivo Mean	SD	Total	TAU/No Treat Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
3.4.2 PIVOTAL								
Rezaei 2018	8.05	4.52	17	9.41	2.38	17	100.0%	-0.37 [-1.05, 0.31]
Subtotal (95% CI)			**17**			**17**	**100.0%**	**-0.37 [-1.05, 0.31]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 1.06 (P = 0.29)								
Total (95% CI)			**17**			**17**	**100.0%**	**-0.37 [-1.05, 0.31]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 1.06 (P = 0.29)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

SOTTOGRUPPO ETÀ CRONOLOGICA 12 MESI -6 ANNI

RITENZIONE IN TRATTAMENTO. NUMERO DI PARTECIPANTI CHE HANNO COMPLETATO IL TRATTAMENTO

Study or Subgroup	INEC comprensivo Events	INEC comprensivo Total	TAU/No Treat Events	TAU/No Treat Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
2.20.1 ESDM						
Dawson 2010	24	24	21	24	14.4%	1.14 [0.96, 1.35]
Rogers 2012	49	49	49	49	24.2%	1.00 [0.96, 1.04]
Rogers 2019	45	55	36	63	9.5%	1.43 [1.12, 1.83]
Xu 2018	16	20	20	20	10.3%	0.80 [0.64, 1.02]
Subtotal (95% CI)		**148**		**156**	**58.4%**	**1.07 [0.81, 1.40]**
Total events	134		126			
Heterogeneity: Tau² = 0.07; Chi² = 37.43, df = 3 (P < 0.00001); I² = 92%						
Test for overall effect: Z = 0.47 (P = 0.64)						
2.20.2 PIVOTAL						
Gengoux 2019	23	24	20	24	12.3%	1.15 [0.94, 1.40]
Vernon 2019	12	16	11	12	6.4%	0.82 [0.59, 1.14]
Subtotal (95% CI)		**40**		**36**	**18.8%**	**1.00 [0.71, 1.39]**
Total events	35		31			
Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 3.11, df = 1 (P = 0.08); I² = 68%						
Test for overall effect: Z = 0.03 (P = 0.98)						
2.20.3 SCERTS						
Morgan 2019	111	118	76	79	22.8%	0.98 [0.92, 1.04]
Subtotal (95% CI)		**118**		**79**	**22.8%**	**0.98 [0.92, 1.04]**
Total events	111		76			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.70 (P = 0.49)						
Total (95% CI)		**306**		**271**	**100.0%**	**1.03 [0.94, 1.14]**
Total events	280		233			
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 25.41, df = 6 (P = 0.0003); I² = 76%						
Test for overall effect: Z = 0.61 (P = 0.54)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.38, df = 2 (P = 0.83), I² = 0%						

SOTTOGRUPPO ETÀ CRONOLOGICA 12 ANNI / CAPACITÀ INTELLETTIVE QI>70

RITENZIONE IN TRATTAMENTO. NUMERO DI PARTECIPANTI CHE HANNO COMPLETATO IL TRATTAMENTO

Study or Subgroup	INEC comprensivo Events	INEC comprensivo Total	TAU/No Treat Events	TAU/No Treat Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
3.20.2 PIVOTAL						
Rezaei 2018	17	17	17	17	100.0%	1.00 [0.90, 1.12]
Subtotal (95% CI)		**17**		**17**	**100.0%**	**1.00 [0.90, 1.12]**
Total events	17		17			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.00 (P = 1.00)						
Total (95% CI)		**17**		**17**	**100.0%**	**1.00 [0.90, 1.12]**
Total events	17		17			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.00 (P = 1.00)						
Test for subgroup differences: Not applicable						

SOTTOGRUPPO CAPACITÀ DI LINGUAGGIO (NO RITARDO/NON SPECIFICATO)

SINTOMI CORE_COMUNICAZIONE /INTERAZIONE SOCIALE; VALUTATA DAL CLINICO

[PUNTEGGI MAGGIORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI]

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
6.1.1 ESDM				
Dawson 2010	0.04	0.306	22.1%	0.04 [-0.56, 0.64]
Rogers 2012	-0.11	0.198	27.9%	-0.11 [-0.50, 0.28]
Subtotal (95% CI)			**50.0%**	**-0.07 [-0.39, 0.26]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.17, df = 1 (P = 0.68); I² = 0%				
Test for overall effect: Z = 0.40 (P = 0.69)				
6.1.2 SCERTS				
Morgan 2019	0.3	0.142	30.8%	0.30 [0.02, 0.58]
Subtotal (95% CI)			**30.8%**	**0.30 [0.02, 0.58]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 2.11 (P = 0.03)				
6.1.3 PIVOTAL				
Rezaei 2018	-1.03	0.362	19.3%	-1.03 [-1.74, -0.32]
Subtotal (95% CI)			**19.3%**	**-1.03 [-1.74, -0.32]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 2.85 (P = 0.004)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**-0.13 [-0.60, 0.34]**
Heterogeneity: Tau² = 0.17; Chi² = 12.65, df = 3 (P = 0.005); I² = 76%				
Test for overall effect: Z = 0.54 (P = 0.59)				
Test for subgroup differences: Chi² = 12.49, df = 2 (P = 0.002), I² = 84.0%				

SOTTOGRUPPO CAPACITÀ DI LINGUAGGIO (RITARDO SIGNIFICATIVO NEL LINGUAGGIO)

SINTOMI CORE_COMUNICAZIONE /INTERAZIONE SOCIALE; VALUTATA DAL CLINICO [PUNTEGGI MAGGIORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI]

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
8.1.3 PIVOTAL				
Gengoux 2019	0.526	0.304	100.0%	0.53 [-0.07, 1.12]
Subtotal (95% CI)			**100.0%**	**0.53 [-0.07, 1.12]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 1.73 (P = 0.08)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.53 [-0.07, 1.12]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 1.73 (P = 0.08)				
Test for subgroup differences: Not applicable				

SOTTOGRUPPO CAPACITÀ DI LINGUAGGIO (NO RITARDO/NON SPECIFICATO)

FUNZIONAMENTO/MIGLIORAMENTO GLOBALE; VALUTATA DAL CLINICO [PUNTEGGI MINORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI]

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
6.10.1 ESDM				
Dawson 2010	-0.16	0.316	25.8%	-0.16 [-0.78, 0.46]
Rogers 2019	0.22	0.224	27.8%	0.22 [-0.22, 0.66]
Xu 2018	-1.09	0.362	24.7%	-1.09 [-1.80, -0.38]
Subtotal (95% CI)			**78.3%**	**-0.30 [-1.04, 0.43]**
Heterogeneity: Tau² = 0.33; Chi² = 9.47, df = 2 (P = 0.009); I² = 79%				
Test for overall effect: Z = 0.81 (P = 0.42)				
6.10.2 PIVOTAL				
Vernon 2019	1.5	0.484	21.7%	1.50 [0.55, 2.45]
Subtotal (95% CI)			**21.7%**	**1.50 [0.55, 2.45]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 3.10 (P = 0.002)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.08 [-0.76, 0.91]**
Heterogeneity: Tau² = 0.60; Chi² = 19.87, df = 3 (P = 0.0002); I² = 85%				
Test for overall effect: Z = 0.18 (P = 0.86)				
Test for subgroup differences: Chi² = 8.69, df = 1 (P = 0.003), I² = 88.5%				

SOTTOGRUPPO CAPACITÀ DI LINGUAGGIO (RITARDO SIGNIFICATIVO NEL LINGUAGGIO)

FUNZIONAMENTO/MIGLIORAMENTO GLOBALE; VALUTATA DAL CLINICO [PUNTEGGI MINORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI]

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
8.10.2 PIVOTAL				
Gengoux 2019	0.735	0.318	100.0%	0.73 [0.11, 1.36]
Subtotal (95% CI)			**100.0%**	**0.73 [0.11, 1.36]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 2.31 (P = 0.02)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.73 [0.11, 1.36]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 2.31 (P = 0.02)				
Test for subgroup differences: Not applicable				

SOTTOGRUPPO CAPACITÀ DI LINGUAGGIO (NO RITARDO/NON SPECIFICATO)

ABILITÀ COGNITIVE; VALUTATA DAL CLINICO [PUNTEGGI MAGGIORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI]

Study or Subgroup	INEC comprensivo Mean	SD	Total	TAU/No Treat Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
6.16.1 ESDM								
Dawson 2010	78.6	24.2	24	66.3	15.3	21	20.2%	0.59 [-0.01, 1.19]
Rogers 2012	69.82	17.9	49	67.92	17.93	49	37.2%	0.11 [-0.29, 0.50]
Rogers 2019	83.09	26.12	44	79.14	25.58	35	31.8%	0.15 [-0.29, 0.60]
Subtotal (95% CI)			**117**			**105**	**89.2%**	**0.22 [-0.05, 0.48]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.86, df = 2 (P = 0.39); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 1.60 (P = 0.11)								
6.16.2 PIVOTAL								
Vernon 2019	90.67	27.28	12	68.36	21.26	11	10.8%	0.87 [0.01, 1.74]
Subtotal (95% CI)			**12**			**11**	**10.8%**	**0.87 [0.01, 1.74]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 1.98 (P = 0.05)								
Total (95% CI)			**129**			**116**	**100.0%**	**0.30 [0.00, 0.60]**
Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 3.90, df = 3 (P = 0.27); I² = 23%								
Test for overall effect: Z = 1.97 (P = 0.05)								
Test for subgroup differences: Chi² = 2.04, df = 1 (P = 0.15), I² = 50.9%								

SOTTOGRUPPO CAPACITÀ DI LINGUAGGIO (RITARDO SIGNIFICATIVO NEL LINGUAGGIO)

ABILITÀ COGNITIVE; VALUTATA DAL CLINICO [PUNTEGGI MAGGIORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI]

Study or Subgroup	INEC comprensivo Mean	SD	Total	TAU/No Treat Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
8.16.2 PIVOTAL								
Gengoux 2019	51.1	3.9	23	53.8	10.1	20	100.0%	-0.36 [-0.96, 0.25]
Subtotal (95% CI)			**23**			**20**	**100.0%**	**-0.36 [-0.96, 0.25]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 1.15 (P = 0.25)								
Total (95% CI)			**23**			**20**	**100.0%**	**-0.36 [-0.96, 0.25]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 1.15 (P = 0.25)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

SOTTOGRUPPO CAPACITÀ DI LINGUAGGIO (NO RITARDO/NON SPECIFICATO)

ABILITÀ DI LINGUAGGIO ESPRESSIVO; VALUTATA DAL CLINICO [PUNTEGGI MAGGIORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI]

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
6.17.1 ESDM				
Dawson 2010	0.55	0.306	13.7%	0.55 [-0.05, 1.15]
Rogers 2012	0.05	0.204	28.9%	0.05 [-0.35, 0.45]
Subtotal (95% CI)			**42.6%**	**0.25 [-0.23, 0.73]**
Heterogeneity: Tau² = 0.06; Chi² = 1.85, df = 1 (P = 0.17); I² = 46%				
Test for overall effect: Z = 1.01 (P = 0.31)				
6.17.2 SCERTS				
Morgan 2019	0.09	0.148	50.2%	0.09 [-0.20, 0.38]
Subtotal (95% CI)			**50.2%**	**0.09 [-0.20, 0.38]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 0.61 (P = 0.54)				
6.17.3 PIVOTAL				
Vernon 2019	0.615	0.428	7.2%	0.61 [-0.22, 1.45]
Subtotal (95% CI)			**7.2%**	**0.61 [-0.22, 1.45]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 1.44 (P = 0.15)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.18 [-0.05, 0.41]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.26, df = 3 (P = 0.35); I² = 8%				
Test for overall effect: Z = 1.54 (P = 0.12)				
Test for subgroup differences: Chi² = 1.47, df = 2 (P = 0.48), I² = 0%				

SOTTOGRUPPO CAPACITÀ DI LINGUAGGIO (RITARDO SIGNIFICATIVO NEL LINGUAGGIO)

ABILITÀ DI LINGUAGGIO ESPRESSIVO; VALUTATA DAL CLINICO [PUNTEGGI MAGGIORI CORRISPONDONO A PRESTAZIONI/ESITI MIGLIORI]

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
8.17.3 PIVOTAL				
Gengoux 2019	0.722	0.314	100.0%	0.72 [0.11, 1.34]
Subtotal (95% CI)			**100.0%**	**0.72 [0.11, 1.34]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 2.30 (P = 0.02)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.72 [0.11, 1.34]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 2.30 (P = 0.02)				
Test for subgroup differences: Not applicable				

SOTTOGRUPPO CAPACITÀ DI LINGUAGGIO (NO RITARDO/NON SPECIFICATO)

RITENZIONE IN TRATTAMENTO. NUMERO DI PARTECIPANTI CHE HANNO COMPLETATO IL TRATTAMENTO.

Study or Subgroup	INEC comprensivo Events	INEC comprensivo Total	TAU/No Treat Events	TAU/No Treat Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
6.20.1 ESDM						
Dawson 2010	24	24	21	24	12.7%	1.14 [0.96, 1.35]
Rogers 2012	49	49	49	49	25.0%	1.00 [0.96, 1.04]
Rogers 2019	45	55	36	63	7.8%	1.43 [1.12, 1.83]
Xu 2018	16	20	20	20	8.5%	0.80 [0.64, 1.02]
Subtotal (95% CI)		**148**		**156**	**54.0%**	**1.07 [0.81, 1.40]**
Total events	134		126			
Heterogeneity: Tau² = 0.07; Chi² = 37.43, df = 3 (P < 0.00001); I² = 92%						
Test for overall effect: Z = 0.47 (P = 0.64)						
6.20.2 PIVOTAL						
Rezaei 2018	17	17	17	17	18.0%	1.00 [0.90, 1.12]
Vernon 2019	12	16	11	12	5.1%	0.82 [0.59, 1.14]
Subtotal (95% CI)		**33**		**29**	**23.0%**	**0.93 [0.72, 1.21]**
Total events	29		28			
Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 2.49, df = 1 (P = 0.11); I² = 60%						
Test for overall effect: Z = 0.51 (P = 0.61)						
6.20.3 SCERTS						
Morgan 2019	111	118	76	79	23.0%	0.98 [0.92, 1.04]
Subtotal (95% CI)		**118**		**79**	**23.0%**	**0.98 [0.92, 1.04]**
Total events	111		76			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.70 (P = 0.49)						
Total (95% CI)		**299**		**264**	**100.0%**	**1.01 [0.93, 1.10]**
Total events	274		230			
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 21.37, df = 6 (P = 0.002); I² = 72%						
Test for overall effect: Z = 0.26 (P = 0.80)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.51, df = 2 (P = 0.78), I² = 0%						

SOTTOGRUPPO CAPACITÀ DI LINGUAGGIO (RITARDO SIGNIFICATIVO NEL LINGUAGGIO)

RITENZIONE IN TRATTAMENTO. NUMERO DI PARTECIPANTI CHE HANNO COMPLETATO IL TRATTAMENTO.

Study or Subgroup	INEC comprensivo Events	INEC comprensivo Total	TAU/No Treat Events	TAU/No Treat Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
8.20.2 PIVOTAL						
Gengoux 2019	23	24	20	24	100.0%	1.15 [0.94, 1.40]
Subtotal (95% CI)		**24**		**24**	**100.0%**	**1.15 [0.94, 1.40]**
Total events	23		20			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.39 (P = 0.17)						
Total (95% CI)		**24**		**24**	**100.0%**	**1.15 [0.94, 1.40]**
Total events	23		20			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.39 (P = 0.17)						
Test for subgroup differences: Not applicable						

Report analisi economica

1. METODI

1.1 Literature Review

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura al fine di individuare gli studi che avessero ad oggetto analisi economiche relative al consumo di risorse in termini di tipologia di professionisti che erogano le terapie psicosociali, durata media delle sessioni, perdita di produttività da parte del paziente/caregiver per la gestione dei sintomi propri dello spettro autistico (ASD), nonché studi riguardanti analisi di costo-efficacia sulla medesima categoria di trattamenti psicosociali.

1.2 Activity Based Costing Analysis

L'analisi economica è stata condotta secondo le metodiche dell'Activity Based Costing (ABC). Tale strumento per la determinazione dell'assorbimento delle risorse e la successiva valutazione del costo pieno dell'intervento oggetto dell'analisi si compone di tre fasi:

1. *Identificazione delle risorse*, in cui sono identificate le risorse necessarie all'erogazione delle terapie in esame, distinguendo ruoli e tempistiche in ciascuna fase nonché i segmenti in cui è scomponibile il processo, permettendo di associare il costo relativo a ciascuna operazione effettuata, o unità di materiale utilizzata, e consentendo di calcolare il costo pieno di tali sub-attività;
2. *Misurazione dei costi*, in cui, identificate le risorse necessarie all'erogazione dei trattamenti considerati, ne è effettuata la misurazione in termini di costo facendo riferimento a fonti quali: Tariffario DRG, Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali, letteratura scientifica.
3. *Valorizzazione dei risultati*: i valori monetari sono attribuiti ai rispettivi driver di costo, permettendo di determinare il valore pieno di ciascuna azione realizzata e del processo di erogazione nel suo complesso [1].

L'analisi economica considera tre macrocategorie di assorbimento risorse legate all'erogazione delle terapie oggetto di analisi:

- costi diretti relativi al training per la formazione dei professionisti (Tabella 1);
- costi diretti relativi all'erogazione della terapia da parte dei professionisti o caregiver precedentemente formati (Tabella 2a e 2b):
    - include anche le sessioni erogate dal clinico/operatore presso il domicilio del paziente;
    - si assume un'ora aggiuntiva di impegno per il clinico/operatore per ogni sessione erogata presso il domicilio del paziente
    - si assume che solo il 50% delle ore relative alle sessioni svolte a casa dai genitori con e senza la presenza del clinico/operatore siano valorizzate;
- costi indiretti relativi alle perdite di produttività del caregiver per il tempo

destinato all'erogazione della terapia (Tabella 3).

I risultati sono, dunque espressi in termini di costo pieno mensile degli interventi psicosociali oggetto di analisi. Nel presente studio è stata altresì condotta un'analisi univariata al fine di determinare i parametri la cui variazione determina lo scostamento maggiore rispetto ai risultati inizialmente ottenuti.

2. RISULTATI

2.1 Literature Review

Dalla ricerca sistematica della letteratura condotta sulle banche dati MEDLINE, Embase e PsychINFO, CINAHL, Web of Science sono stati individuate 3569 citazioni di cui 959 duplicati sono stati rimossi. Dei rimanenti 2610 record, sono stati inclusi 216 studi. Di tali studi, 174 sono stati esclusi sulla base del titolo e dell'abstract e i rimanenti 42 studi sono stati valutati in full-text. Dalla lettura del full text sono stati esclusi ulteriori 14 articoli e 28 studi sono stati inclusi pertinenti per l'analisi economica dell'intervento [5-32].

2.2 Analisi economica

2.2.1 Training professionale

Per la determinazione dei costi diretti relativi al training dei professionisti atti all'erogazione degli interventi qui considerati si è fatto ricorso al report annuale dell'*Agenzia per la Rappresentanza Negoziale nelle Pubbliche Amministrazioni* (ARAN) relativo alle retribuzioni medie pro-capite nella pubblica amministrazione e nel settore privato [4] da cui si è reperito il costo unitario orario per professionista sanitario che interviene nella formazione delle figure direttamente coinvolte nell'erogazione. In particolare, dal momento che si è evidenziata una significativa eterogeneità delle figure coinvolte nella formazione, è stato associato un costo medio orario alle figure degli psicoterapeuti, pedagoghi (al netto di specifici riferimenti a figure cliniche), psicologi ed infermieri basando tale assunzione sul costo orario da rapporto ARAN pressoché sovrapponibile per tali figure e pari in media a €14,30. Il costo medio orario delle figure mediche, non coinvolte nel nella fase di training ma nelle fasi successive di erogazione degli interventi considerati nella presente valutazione economica è invece pari a €44,90. Tale costo così determinato è stato pesato per il tempo destinato da ciascuna figura alle sessioni di training (Tabella 1).

Tabella 1 – *Costo/minuto staff, n° sessioni, minuti/sessione di training per terapia*

	ESDM	PRT	IT	EMT	SCERTS
Costo orario staff	€ 0,24	€ 0,24	€ 0,24	€ 0,24	€ 0,24
N° Sessioni	7,57	7,80	1	0	3
N° persone in staff	1	1	1	0	1
Minuti/sessione	85,71	76,50	150	0	360
Costo Totale training	**€ 154,62**	**€ 142,20**	**€ 35,75**	**€ 0,00**	**€ 257,37**

Le tempistiche del training, in termini di sessioni, numero e tipologia delle figure professionali coinvolte, nonché della durata media di ciascuna sessione, sono stati determinati, così come per la fase di erogazione della terapia (Paragrafo 2.2.2) mediante individuazione di studi reperiti dalla letteratura scientifica. Da tali studi è stato tratto il profilo medio di erogazione (Allegato 1) a cui si è fatto riferimento per la stima dei costi. Per la fase del training, il *Social Communication/Emotional Regulation/Transactional Support* (SCERTS) comporta una sessione da 360 minuti in cui interviene un operatore per ciascuna sessione, per un costo totale stimato pari a €257,37. Il trattamento *Incidental Teaching (IT)* è associato ad un minor costo di erogazione pari a €35,75.

2.2.2 Erogazione delle terapie

Al fine di valorizzare l'assorbimento di risorse associato all'erogazione delle terapie oggetto di analisi da parte dei professionisti formati nella fase del training, è stato fatto riferimento al profilo medio di somministrazione ottenuto per ciascuna alternativa terapeutica facendo ricorso alle evidenze reperite nella letteratura scientifica (Allegato 1).

Come è possibile evincere dalla Tabella 2a, i trattamenti associati al costo di erogazione maggiore risultano essere quelli relativi al *pivotal response training* (PRT) con un costo per sessione pari a €287,71, mentre il gruppo di trattamenti più modesto in termini di impatto sulle risorse è quello relativo agli *incidental teaching* (IT), con un costo per sessione pari a €37,23 (Tabella 2a), al netto dei trattamenti EMT e SCERTS per cui non è previsto un costo di erogazione in quanto sono erogati da personale scolastico che ha ricevuto un apposito training (2b). Il gruppo dei trattamenti in analisi sono associati ad un costo medio di erogazione pari a €147,57 per ciascuna sessione.

Tabella 2a – *Costo orario professionisti, n° sessioni/settimana, n° ore/settimana, costo totale/settimana, costo/sessione dei trattamenti oggetto di analisi (ESDM, PRT, IT)*

		ESDM		PRT		IT	
	Costo/ora	**N° ope.**	**Ore/sett.**	**N° ope.**	**Ore/sett.**	**N° ope.**	**Ore/sett.**
Medico	€ 44,90	1,0	5,7	1,5	13,4	1,0	4,1
Staff	€ 14,30	2,1	5,7	1,0	13,4	1,7	4,1
COSTO TOTALE (settimana)			**€ 426,34**		**€ 1.093,28**		**€ 279,24**
N° sessioni (settimana)			3,50		3,80		7,50
COSTO TOTALE (per sessione)			**€ 121,81**		**€ 287,71**		**€ 37,23**

Tabella 2b – *Costo orario professionisti, n° sessioni/settimana, n° ore/settimana, costo totale/settimana, costo/sessione dei trattamenti oggetto di analisi (EMT, SCERTS)*

		EMT		SCERTS	
	Costo/ora	**N° ope.**	**Ore/sett.**	**N° ope.**	**Ore/sett.**
Medico	€ 44,90	0,0	0,0	0,0	0,0
Staff	€ 14,30	0,0	0,0	0,0	0,0
COSTO TOTALE (settimana)			**€ 0,00**		**€ 0,00**
N° sessioni (settimana)			0,0		0,0
COSTO TOTALE (per sessione)			**€ 0,00**		**€ 0,00**

2.2.3 Costi indiretti

L'analisi ha inoltre preso in considerazione la perdita di produttività in cui incorrono i caregiver dei pazienti per rendere possibile l'erogazione della terapia. Per la realizzazione di tale analisi si è assunto che i caregiver dei pazienti avessero un tasso di occupazione pari al 100%.

Tabella 3 – *Guadagno orario per classe lavorativa e distribuzione caregiver tra le classi lavorative*

CLASSE LAVORATIVA	GUADAGNO ANNUALE [33]	GUADAGNO ORARIO*	% di caregiver di ciascuna classe lavorativa [33]
Dirigenti	€ 101.096,00	**€ 48,60**	1,30%
Manager (livello intermedio)	€ 54.136,00	**€ 26,03**	4,40%
Impiegato	€ 30.770,00	**€ 14,79**	36,00%
Lavoratore/Apprendista	€ 24.780,00	**€ 11,91**	58,30%

(*) È stata considerata una media di 40 ore lavorative settimanali

Si è altresì assunto che il gruppo di caregiver fosse distribuito, in termini di tipologia di impiego, sulla base dei dati reperiti nel report *Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019* [33] in cui è indicata la percentuale di lavoratori afferenti a quattro macroclassi di impiego, a cui corrispondono altrettante macroclassi remunerative (Tabella 3):

- dirigenti;
- manager di livello intermedio;
- impiegati;
- lavoratori/apprendisti.

Tale distribuzione è stata utilizzata per pesare la perdita di produttività oraria media dei caregiver considerando le macroclassi retributive riportate in Tabella 3.
Per la determinazione dei costi indiretti determinati dalla perdita di produttività dei caregiver, è stato necessario realizzare le seguenti assunzioni:

- indipendentemente dalla categoria di impiego, il numero di ore settimanali lavorative considerato è pari a 40;
- a seconda del trattamento diagnostico considerato, il numero di ore lavorative perse da parte del caregiver è basato sul numero di ore totale di erogazione della terapia pesato per la percentuale di trial in cui era prevista la presenza del caregiver durante le sessioni di terapia per ciascun trattamento considerato;
- tenendo conto che, per ciascuna strategia in cui il setting di erogazione è diverso dal domicilio, è necessario che il caregiver si rechi presso la struttura sanitaria: per tale ragione è stata assunta una perdita di produttività ulteriore pari ad un'ora per ogni sessione di terapia;
- si è assunto per la determinazione dei risultati del base-case che la totalità dei caregiver non sia beneficiario di Legge 104/1992.

Tabella 4 – *Perdita di produttività totale in termini di ore e di assorbimento di risorse mensile per tipologia di trattamento*

Trattamento	Perdita di produttività (ore/mese)	Perdita di produttività (costo/mese)
ESDM	43,35	€ 608,99
PRT	40,18	€ 564,46
IT	35,32	€ 496,18
EMT	2,50	€ 35,12
SCERTS	0,00	€ -
Media	**24,27**	**€ 426,19**

Sulla base delle assunzioni sopraelencate e le ore mensili di produttività perse riportate in Tabella 4, è stata determinata una perdita di produttività media associata all'erogazione di

ciascuno dei trattamenti psicosociali considerati. Come è possibile constatare dai dati ottenuti, il gruppo de trattamenti basati sull'approccio del *Early Start Denver Model* (ESDM) risulta essere il trattamento associato al più alto impatto sui costi indiretti con una perdita di produttività mensile stimata pari a €608,99 mentre il gruppo degli *Enhanced milieu teaching* (EMT) è quello che comporta la perdita di produttività più modesta e pari a €35,12 al netto dei *Social Communication/Emotional Regulation/Transactional Support* (SCERTS) che non comportano alcuna perdita di produttività da parte del caregiver.

2.2.4 Assorbimento di risorse mensile

Dall'analisi di tutti i parametri considerati nello studio, nonché del costo unitario di ciascuno di essi, è stato possibile determinare il costo pieno di gestione mediante gli interventi psicosociali considerati nella presente analisi per la gestione di un bambino/adolescente con ASD. Il gruppo di trattamenti associato al più alto assorbimento di risorse è quello degli PRT, con un costo mensile di €5.079,79, mentre il gruppo di terapie associate al consumo di risorse minore è quello basato sugli EMT, con un costo mensile pari a €35,12 (Tabella 5).

Tabella 5 – *Costo totale mensile per trattamento psicosociale*

Trattamento	Costo di Training	Costo professionisti sanitari	Perdita di produttività caregiver	COSTI TOTALI
ESDM	€ 154,62	€ 1.705,35	€ 608,99	**€ 2.468,96**
PRT	€ 142,20	€ 4.373,14	€ 564,46	**€ 5.079,79**
IT	€ 35,75	€ 1.116,97	€ 496,18	**€ 1.648,90**
EMT	€ -	€ -	€ 35,12	**€ 35,12**
SCERTS	€ 257,37	€ -	€ -	**€ 257,37**
Media	**€ 147,49**	**€ 2.233,65**	**€ 426,19**	**€ 1.898,03**

Il costo medio di gestione mensile, considerando un equo tasso di ricorso a ciascuna strategia di trattamento, è pari a €1.799,12.

2.2.5 Analisi di sensitività univariata

Al fine di ridurre l'incertezza che caratterizza i parametri considerati nell'analisi e dunque i risultati ottenuti in termini di costo medio di erogazione delle alternative psicosociali investigate, è stata condotta un'analisi di sensitività deterministica ad un via che tiene conto dei range di scostamento dei parametri analizzati.

2.2.5.1 Early Start Denver Model

Come è possibile osservare in Figura 2, il parametro la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di medici che interviene durante ciascuna sessione: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo

medio di gestione fino a €2.724,44; al contrario, una riduzione nel numero di medici durante le sessioni comporta una riduzione del costo medio di erogazione della terapia fino a €2.213,48.

Figura 2 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – ESDM*

Il numero di ore dedicate da parte del genitore alla terapia rientra anch'esso tra i parametri la cui variazione impatta sui risultati ottenuti nello scenario base: un aumento di tale parametro determina un aumento del costo a €2.621,21, mentre una riduzione nel numero di tali ore destinate dal caregiver implica una più modesta contrazione di risorse assorbite per un costo fino a €2.316,71.

2.2.5.2 Pivotal response training

Come è possibile osservare in Figura 3, il parametro la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di medici che interviene durante ciascuna sessione: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €5.981,62; al contrario, una riduzione nel numero di medici durante le sessioni comporta una riduzione del costo medio di erogazione della terapia fino a €4.177,97.

Figura 3 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – PRT*

Il numero di ore dedicate da parte del genitore/caregiver alla terapia rientra tra i parametri la cui variazione impatta in maniera più modesta sui risultati ottenuti nello scenario base: un aumento di tale parametro determina un aumento del costo a €7.266,36, mentre una riduzione nel numero di tali ore destinate dal caregiver implica una più modesta contrazione di risorse assorbite per un costo fino a €6.643,53.

2.2.5.3 Incidental Teaching

Come è possibile osservare in Figura 4, il parametro la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di medici che interviene durante ciascuna sessione: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €1.831,20; al contrario, una riduzione nel numero di medici durante le sessioni comporta una riduzione del costo medio di erogazione della terapia fino a €1.466,61.

Figura 4 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – IT*

Il numero di ore dedicate da parte del genitore alla terapia rientra anch'esso tra i parametri la cui variazione impatta in maniera significativa sui risultati ottenuti nello scenario base: un aumento di tale parametro determina un aumento del costo a €1.772,95, mentre una riduzione nel numero di ore destinate dal caregiver implica una più modesta contrazione di risorse assorbite per un costo fino a €1.524,86.

2.2.5.4 Enhanced milieu teaching

Il solo parametro la cui variazione influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di ore dedicate all'erogazione della terapia da parte del genitore/caregiver: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €43,90; al contrario, una riduzione nel valore assoluto di tale parametro comporta una riduzione del costo medio di erogazione della terapia fino a €26,34.

Figura 5 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – EMT*

2.2.5.5 Social Communication/Emotional Regulation/Transactional Support

Come è possibile osservare in Figura 6, il parametro la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di sessioni relative al training degli addetti all'erogazione del trattamento: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €321,72; al contrario, una riduzione nel valore assoluto di tale parametro comporta una riduzione del costo medio di erogazione della terapia fino a €193,03.

Figura 6 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – SCERTS*

CONCLUSIONI

La presente analisi ha cercato di determinare, a livello più alto di accuratezza, mediante la realizzazione di una analisi della letteratura disponibile e la conduzione di un'analisi economica, i costi associati all'erogazione di alcuni interventi psicosociali rivolti ai caregiver per la gestione dei bambini/adolescenti con diagnosi di ASD. Da tale analisi è emerso che l'assorbimento di risorse mensile medio è pari a €1.898,03 per tutte le strategie

terapeutiche. In particolare, la terapia associata all'assorbimento di risorse più alto è risultata quella basata sull'utilizzo dei trattamenti *pivotal response training* (*PRT)* (€5.079,79), mentre l'alternativa basata sull'utilizzo dei *enhanced milieu teaching* (*EMT)* comporta il costo mensile più basso e pari a €35,12. Dal punto di vista della perdita di produttività da parte del caregiver, è il ricorso agli interventi del gruppo ESDM che implica l'assorbimento di risorse più elevato (€608,99), mentre il gruppo degli EMT è associato al minor costo pari a €35,12.
I dati impiegati per la stima dell'assorbimento delle risorse associate all'impiego delle strategie psicosociali analizzate derivano da trial clinici in cui le alternative sono state studiate in campioni di bambini/adolescenti con diagnosi di autismo. Al fine di irrobustire ulteriormente i risultati ottenuti, è stata condotta su tali parametri un'analisi di sensitività univariata, per individuare le variabili la cui variazione comporta una significativa variazione dei valori medi stimati.

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie
Qual'è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?

La più importante criticità nella corretta determinazione dei costi associati all'erogazione di tali terapie consiste nell'elevata variabilità riscontrata in letteratura relativa al metodo di gestione dei partecipanti, all'identificazione dei professionisti coinvolti nel processo di cura nonché alla durata e alla frequenza di trattamento e alla percentuale di sessioni erogate presso la clinica o presso il domicilio del paziente. Per ogni trattamento esistono, infatti, linee guida generiche per la corretta erogazione degli stessi che vengono applicate in maniera differente da ciascuna struttura sulla base sia della disponibilità di risorse (in termini di personale coinvolto, spazi, ecc…) sia del grado di gravità della condizione che caratterizza il campione coinvolto. Tale variabilità determina un elevato grado di incertezza riguardo i costi associati ai trattamenti: tale scenario rende dunque auspicabile sia la realizzazione di studi più accurati che colmino le lacune riscontrate in letteratura sia la determinazione di linee guida più precise che consentano di applicare i trattamenti nelle varie strutture con un grado inferiore di variabilità.

BIBLIOGRAFIA

1. Ruggeri M, Basile M, Armuzzi A, Cicchetti A. Activity-based costing and budget analysis of vedolizumab versus conventional treatments in ulcerative colitis and Crohn's disease: Analisi Organizzativa e di Budget Dell'introduzione di Vedolizumab Vs Terapie Tradizionali in Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn. Grhta [Internet]. 2017 Aug. 4 [cited 2022 Oct. 1];4(1):88-99. Available from: https://journals.aboutscience.eu/index.php/grhta/article/view/382.
2. Drummond MF, McGuire A, editors. Economic evaluation in health care: merging

theory with practice. Oxford University Press;2001
3. Ruggeri M, Basile M, Zini A, Mangiafico S, Agostoni EC, Lobotesis K, Cicchetti A. Cost-effectiveness analysis of mechanical thrombectomy with stent retriever in the treatment of acute ischemic stroke in Italy. *J Med Econ*. 2018;21(9::902-911
4. Agenzia per la Rappresentanza Negoziale nelle Pubbliche Amministrazioni; Retribuzioni Medie Pro-Capite nella Pubblica Amministrazione e nel Settore Privato – Disponibile a: https://www.aranagenzia.it/statistiche-e-pubblicazioni/dati-statistici.html
5. Waddington H, van der Meer L, Sigafoos J. Supporting parents in the use of the early start Denver model as an intervention program for their young children with autism spectrum disorder. *Int J Dev Disabil*. 2019 Mar 21;67(1):23-36
6. Waddington H, van der Meer L, Sigafoos J, Whitehouse A. Examining parent use of specific intervention techniques during a 12-week training program based on the Early Start Denver Model. *Autism*. 2020 Feb;24(2):484-498
7. Geoffray MM, Denis A, Mengarelli F, Peter C, Gallifet N, Beaujeard V, Grosmaitre CJ, Malo V, Grisi S, Georgieff N, Magnificat S, Touzet S. Using ESDM 12 hours per week in children with autism spectrum disorder: feasibility and results of an observational study. *Psychiatr Danub*. 2019 Sep;31(3):333-339
8. Rogers SJ, Estes A, Vismara L, Munson J, Zierhut C, Greenson J, Dawson G, Rocha M, Sugar C, Senturk D, Whelan F, Talbott M. Enhancing Low-Intensity Coaching in Parent Implemented Early Start Denver Model Intervention for Early Autism: A Randomized Comparison Treatment Trial. *J Autism Dev Disord*. 2019 Feb;49(2):632-646
9. Rogers SJ, Estes A, Lord C, Munson J, Rocha M, Winter J, Greenson J, Colombi C, Dawson G, Vismara LA, Sugar CA, Hellemann G, Whelan F, Talbott M. A Multisite Randomized Controlled Two-Phase Trial of the Early Start Denver Model Compared to Treatment as Usual. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2019 Sep;58(9):853-865
10. Xu Y, Yang J, Yao J, Chen J, Zhuang, X, Wang W, Zhang X, Lee GT. A Pilot Study of a Culturally Adapted Early Intervention for Young Children With Autism Spectrum Disorders in China. *Journal of Early Intervention*. 2018;40(1), 52–68
11. Rogers SJ, Estes A, Lord C, Vismara L, Winter J, Fitzpatrick A, Guo M, Dawson G. Effects of a brief Early Start Denver model (ESDM)-based parent intervention on toddlers at risk for autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012 Oct;51(10):1052-65
12. Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenson J, Donaldson A, Varley J. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics*. 2010 Jan;125(1):e17-23
13. Lin TL, Chiang CH, Ho SY, Wu HC, Wong CC. Preliminary clinical outcomes of a short-term low-intensity Early Start Denver Model implemented in the Taiwanese public health system. *Autism*. 2020 Jul;24(5):1300-1306
14. Hernandez-Ruiz E. Music Therapy and Early Start Denver Model to Teach Social Communication Strategies to Parents of Preschoolers with ASD: A Feasibility Study. *Music Therapy Perspectives*. 9 aprile 2018;36(1):26–39

15. Cidav Z, Munson J, Estes A, Dawson G, Rogers S, Mandell D. Cost Offset Associated With Early Start Denver Model for Children With Autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017 Sep;56(9):777-783
16. Holzinger D, Laister D, Vivanti G, Barbaresi WJ, Fellinger J. Feasibility and Outcomes of the Early Start Denver Model Implemented with Low Intensity in a Community Setting in Austria. *J Dev Behav Pediatr*. 2019 Jun;40(5):354-363
17. Verschuur R, Huskens B, Korzilius H, Bakker L, Snijder M, Didden R. Pivotal response treatment: A study into the relationship between therapist characteristics and fidelity of implementation. *Autism*. 2020 Feb;24(2):499-514
18. Duifhuis EA, den Boer JC, Doornbos A, Buitelaar JK, Oosterling IJ, Klip H. The Effect of Pivotal Response Treatment in Children with Autism Spectrum Disorders: A Non-randomized Study with a Blinded Outcome Measure. *J Autism Dev Disord*. 2017 Feb;47(2):231-242
19. Clinical Trials – A Center Based Study of Pivotal Response Treatment for Preschoolers With Autism (PRT-C), Disponibile a: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03778827
20. Brock ME, Dueker SA, Barczak MA. Brief Report: Improving Social Outcomes for Students with Autism at Recess Through Peer-Mediated Pivotal Response Training. *J Autism Dev Disord*. 2018 Jun;48(6):2224-2230
21. Vernon TW, Holden AN, Barrett AC, Bradshaw J, Ko JA, McGarry ES, Horowitz EJ, Tagavi DM, German TC. A Pilot Randomized Clinical Trial of an Enhanced Pivotal Response Treatment Approach for Young Children with Autism: The PRISM Model. *J Autism Dev Disord*. 2019 Jun;49(6):2358-2373
22. Gengoux GW, Abrams DA, Schuck R, Millan ME, Libove R, Ardel CM, Phillips JM, Fox M, Frazier TW, Hardan AY. A Pivotal Response Treatment Package for Children With Autism Spectrum Disorder: An RCT. *Pediatrics*. 2019 Sep;144(3):e20190178
23. Rezaei M, Moradi A, Tehrani-Doost M, Hassanabadi H, Khosroabadi R. Effects of Combining Medication and Pivotal Response Treatment on Aberrant Behavior in Children with Autism Spectrum Disorder. *Children* (Basel). 2018 Jan 30;5(2):19
24. Gengoux GW, Berquist KL, Salzman E, Schapp S, Phillips JM, Frazier TW, Minjarez MB, Hardan AY. Pivotal Response Treatment Parent Training for Autism: Findings from a 3-Month Follow-Up Evaluation. *J Autism Dev Disord*. 2015 Sep;45(9):2889-98
25. Suhrheinrich J, Rieth SR, Dickson KS, Stahmer AC. Exploring Associations Between Inner-Context Factors and Implementation Outcomes. *Exceptional Children*. 1 gennaio 2020;86(2):155–73
26. Berman S, Ventola P, Gordon I. Improvements in micro level indices of social communication following Pivotal Response Treatment (PRT). *Research in Autism Spectrum Disorders*. 1 luglio 2018;51
27. McGarry E, Vernon T, Baktha A. Brief Report: A Pilot Online Pivotal Response Treatment Training Program for Parents of Toddlers with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2020 Sep;50(9):3424-3431
28. Rittenhouse-Cea, H., & Cho, S. J. (2019). Effects of instructor training on language

outcomes of students with ASD. *The Journal of Special Education*, 53(2), 108-118;

29. Casey AM, McWilliam RA. Graphical Feedback to Increase Teachers' Use of Incidental Teaching. *Journal of Early Intervention*. 1 giugno 2008;30(3):251–68
30. Neely L, Rispoli M, Gerow S, Hong ER. Preparing Interventionists via Telepractice in Incidental Teaching for Children with Autism. *Journal of Behavioral Education*. dicembre 2016;25(4):393–416
31. Hampton LH, Harty M, Fuller EA, Kaiser AP. Enhanced milieu teaching for children with autism spectrum disorder in South Africa. *Int J Speech Lang Pathol*. 2019 Dec;21(6):635-645
32. Morgan L, Hooker JL, Sparapani N, Reinhardt VP, Schatschneider C, Wetherby AM. Cluster randomized trial of the classroom SCERTS intervention for elementary students with autism spectrum disorder. *J Consult Clin Psychol*. 2018 Jul;86(7):631-644
33. Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019: L'analisi del mercato retributivo Italiano – dati aggiornati al secondo semestre 2018 – Disponibile a: https://www.jobpricing.it/blog/project/salary-outlook-2019-prima-edizione/.

ALLEGATO 1 -analisi economica

ESDM

	STAFF			CLINICA		CASA		TRAINING	
SOURCE	**Operat**	**Clini**	**Genitor**	**min/se**	**sess/se**	**min/se**	**sess/se**	**min/se**	**sessio**
Waddington	1		1					60	12
Waddington	2		1					60	12
Geoffray 2019	4	1	1	120	5	120	2	120	1
Rogers 2018	1	1	1	90	1	90	1		
Rogers 2019	1		1			120	10	120	2
Yun Xu 2018	5			120	5				
Rogers 2012	1		1	60	1			60	8
Downson		1		120	10				
Tzu-Ling Lin	1			180	3				
Hernandez			1	30	2				
Cidav 2017	4	1	1			120	10	120	10
Holzinger2019	1		1	60	1	170	1	60	8
Profilo medio	**2,10**	**1,00**	**1,00**	**97,50**	**3,50**	**124,00**	**4,80**	**85,71**	**7,57**

(*) L'1 indica la presenza dei genitori/caregiver durante le sessioni erogate con i clinici/operatori

PRT

	STAFF			**CLINICA**		**CASA**		**TRAINING**	
SOURCE	**Operator**	**Clinic**	**Genitori**	**min/ses**	**sess/set**	**min/ses**	**sess/set**	**min/ses**	**session**
Verschuur		2	1			10	7	120	9
Duifhuis2017	1		1					45	20
NCT03778827				180	4			60	12
Brock 2017	1		1			25	1	60	1
Vernon 2019		1	1	120	4			120	1
Gengoux 2019		1	1			75	6	60	12
Rezaei 2018	1		1	45	3				
Gengoux 2015	1		1	60	4			90	8
Suhrheinrich	1							120	6
Berman 2018		2	1	60	4			60	3
McGarry 2019			1					30	6
Profilo medio	**1,00**	**1,50**	**1,00**	**93,00**	**3,80**	**36,67**	**4,67**	**76,50**	**7,80**

(*) L'1 indica la presenza dei genitori/caregiver durante le sessioni erogate con i clinici/operatori

IT

	STAFF			**CLINICA**		**CASA**		**TRAINING**	
SOURCE	**Operato**	**Clinic**	**Genitori**	**min/ses**	**sess/se**	**min/ses**	**sess/se**	**min/ses**	**sessio**
Rittenhouse-Cea	1			60	6				

Casey 2008	1		1			30	3	150	1
Neely 2016	3	1		5	9				
Profilo medio	**1,67**	**1,00**	**1,00**	**32,50**	**7,50**	**30,00**	**3,00**	**150,00**	**1,00**

(*) L'1 indica la presenza dei genitori/caregiver durante le sessioni erogate con i clinici/operatori

EMT

	STAFF			CLINICA		CASA		TRAINING	
SOURCE	**Operator**	**Clinic**	**Genitori**	**min/ses**	**sess/set**	**min/ses**	**sess/set**	**min/ses**	**session**
Hampton	1					30	2,5		
Profilo	**1,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**30,00**	**2,50**	**0,00**	**0,00**

(*) L'1 indica la presenza dei genitori/caregiver durante le sessioni erogate con i clinici/operatori

SCERTS

	STAFF			CLINICA		CASA		TRAINING	
SOURCE	**Operator**	**Clinic**	**Genitori**	**min/ses**	**sess/set**	**min/ses**	**sess/set**	**min/ses**	**session**
Morgan 2019								360	3
Profilo	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**360,00**	**3,00**

(*) L'1 indica la presenza dei genitori/caregiver durante le sessioni erogate con i clinici/operatori

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: “In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare intervento naturalistico evolutivo comportamentale (ICEN) comprensivo individuale piuttosto che non usare intervento naturalistico evolutivo comportamentale (ICEN) comprensivo individuale?”
Sulla base di questa valutazione, che ha tenuto conto della natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all’argomento della LG 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 non ha determinato la sussistenza di conflitti tali da necessitare la misura dell'esclusione dalla partecipazione alla formulazione dei giudizi sui criteri del framework EtD e alla votazione sulle raccomandazioni.

Consultazione pubblica

La consultazione pubblica sugli interventi terapeutici abilitativi riabilitativi si è svolta dal 28 novembre 2022 al 27 dicembre 2022. 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).

Il questionario utilizzato per questa consultazione ha previsto anche una domanda aperta ed 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". Di seguito vengono riportati i risultati della consultazione pubblica.

	INTERVENTI COMPRENSIVI NATURALISTICI EVOLUTIVI COMPORTAMENTALI		
	Domanda		**Media dei punteggi assegnati**
	La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.		**3,6**
	La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.		**3,3**
	La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.		**3,4**
	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 (se applicabile).		
N°	**Nome_stakeholder**	**Commenti**	**Risposta del Panel**
1	ETS HEKAUXILIUM ADERENTE FISH		
2	FONDAZIONE MARINO PER L'AUTISMO ONLUS	-Il giudizio del Panel, pur essendo la raccomandazione condizionata su una qualità delle prove molto bassa come per le raccomandazioni 1.1 e 2.1, è più critico rispetto al bilancio degli effetti (effetti desiderati: piccoli-effetti indesiderati: irrilevanti) in quanto molti studi si basano su misurazioni soggettive e non da studi. Per tali motivi la raccomandazione non può avere la stessa valenza con le precedenti raccomandazioni nella scelta del trattamento. -indicare range temporale per monitoraggio e per le ore minime necessarie per un trattamento efficace.	Dalla ricerca sistematica della letteratura, il gruppo di revisioni sistematica ha identificato quindici documenti, corrispondenti a diciannove studi clinici che 19 studi clinici randomizzati hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Il Panel ha formulato una **raccomandazione a favore dell'utilizzo degli interventi comprensivi naturalistici evolutivi comportamentali** (ad esempio ESDM). Il Panel ha osservato che gli ICEN comprensivi individuali presentano efficacia talvolta moderata su alcune funzioni specifiche (linguaggio, abilità adattive, abilità cognitive) ma che le stime sono basate su misurazioni fatte con i genitori e non in cieco. Per tutti gli esiti le prove disponibili a favore dell'ICEN comprensivo individuale sono molto incerte. Tuttavia, il panel ha osservato che gli effetti desiderabili sono superiori agli effetti indesiderabili e pertanto ha formulato una raccomandazione a favore per l'utilizzo dell'intervento.

			Il panel ha ampiamente discusso la possibilità di indicare il numero minimo e/o massimo di ore per l'intervento comprensivo ed ha verificato che la letteratura attualmente disponibile non riporta dati che permettano di indicare una intensità (numero di ore) ottimale. Il Panel concorda che l'estrema eterogeneità dell'espressione clinica del disturbo dello spettro autistico impedisce di formulare una indicazione standardizzata del numero di ore di intervento ma, sulla base della propria esperienza e professionalità, evidenzia una significativa correlazione tra l'intensità dell'intervento e i bisogni di supporto del bambino e adolescente con ASD. Inoltre, l'intervento deve essere monitorato e rimodulato nel tempo sulla base delle traiettorie evolutive e degli esiti. Il Panel, sulla base della propria esperienza ritiene che il monitoraggio debba essere personalizzato sulla base degli obiettivi programmati e della durata dell'intervento.
3	ASL Bari		
4	AMICO-DI		
5	Ambulatorio Minori di Fondazione Sospiro		
6	AITNE-Associazione Italiana Terapisti della Neuro e Psicomotricità dell'età evolutiva	Il quesito non dà indicazioni sulla fascia di età e sugli obiettivi core	Il Panel sottolinea che l'intervento deve essere effettuato da professionisti formati sulla metodologia del modello di intervento. Il Panel ha valutato la letteratura relativa ad alcuni interventi (Early Start Denver Model; Social Communication Emotional Regulation Transactional Support; Pivotal response training) e riconosce che la scelta del modello ICEN più appropriato per il singolo bambino deve essere fatta in base all'età del destinatario tenuto conto delle indicazioni metodologiche di ciascun modello. Il Panel non ha indicato sottogruppi per cui la raccomandazione potrebbe cambiare ma ha indicato che gli studi

			individuati non includessero partecipanti di età maggiore di 15 anni. Nelle priorità della ricerca, il Panel ha indicato la necessità di effettuare studi, anche nel contesto italiano, su bambini di età maggiore; che includano più partecipanti; che siano rigorosi e metodologicamente ben condotti.
7	ANGSA APS/Onlus	Il giudizio del Panel, pur essendo la raccomandazione condizionata su una qualità delle prove molto bassa come per le raccomandazioni 1.1 e 2.1, è più critico rispetto al bilancio degli effetti (effetti desiderati: piccoli- effetti indesiderati: irrilevanti) in quanto molti studi si basano su misurazioni soggettive e non da studi. Per tali motivi la raccomandazione non può avere la stessa valenza con le precedenti raccomandazioni nella scelta del trattamento. Necessario indicare range temporale per monitoraggio e per le ore minime necessarie per un trattamento efficace.	Il Panel osserva che lo stakkeholder n.7 ha formulato un commento sovrapponibile allo stakeholder n.2. Si veda quanto risposto al commento n.2.
8	ACT-Italia		
9	A.I.T.O. (Associazione Italiana di Terapia Occupazionale)		
10	Opera don Orione		
11	FIDA	Tali interventi non possono essere misurati con prove RCT in doppio cieco, non trattandosi di farmaci.	Il Panel ha preso visione del commento dello stakeholder e indica che gli studi controllati randomizzati (RCT) sono considerati il più alto livello di evidenza per stabilire associazioni causali nella ricerca clinica e rappresentano il gold standard nella valutazione degli interventi sanitari. Gli RCT si collocano al vertice della gerarchia dei livelli di evidenza per quanto riguarda l'impatto dell'esposizione/intervento sull'esito. Inoltre, gli RCT possono essere progettati sia per interventi farmacologici che non farmacologici. In quest'ultimo caso, i ricercatori devono rispettare specifiche questioni metodologiche legate alla complessità dell'intervento, all'influenza dei caregiver e alle difficoltà di blinding. La letteratura internazionale nel campo dell'ASD riporta diversi RCT per

		interventi non farmacologici e la presente linea guida include tutti gli studi pubblicati di interesse. Infine, l'adozione del Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation Working Group (GRADE) garantisce la produzione di una sintesi strutturata della letteratura che riflette non solo tutte le migliori prove di efficacia disponibili (RCT), ma include anche l'esperienza clinica, il valore e le preferenze dei pazienti. Per la valutazione dell'efficacia dell'intervento, il Panel ha individuato 19 studi clinici randomizzati hanno soddisfatto i criteri di inclusione.
12 Commissione di Albo Nazionale Educatori Professionali		
13 AITeRP		
14 SIDIN		
15 ANUPI TNPEE		
16 CABAU, Cooperativa Sociale Onlus	Domanda 2: si ritiene opportuno specificare che l'intervento dovrebbe essere effettuato da professionisti sanitari che abbiano conseguito una formazione nello specifico intervento, che soddisfi standard riconosciuti da autorevoli organizzazioni nazionali e/o internazionali. Domanda 5: considerato che la maggior parte di tali interventi presentano riferimenti più o meno espliciti ai principi dell'ABA, si suggerisce di considerare l'opportunità che gli stessi siano erogati da professionisti sanitari, che abbiano conseguito una formazione anche in ABA (es. master di I e/o di II livello) oltre alla formazione nello specifico intervento naturalistico, e che tali formazioni soddisfino standard riconosciuti da autorevoli organizzazioni nazionali e/o internazionali. Seppure alcuni di questi interventi non prevedano una formazione in ABA, la stessa si ritiene necessaria per calibrare, sulla base del funzionamento e dell'età del bambino, quale tipo di intervento sia opportuno applicare adattandolo, in	Il quesito trova risposta nelle "Considerazioni per l'implementazione" della Raccomandazione sugli Interventi comprensivi naturalistici evolutivi comportamentali". Il Panel sottolinea che la responsabilità della presa in carico terapeutica deve restare in ambito sanitario ed essere coordinata da personale adeguatamente formato e pertanto auspica un investimento di risorse per il personale, la formazione continua, l'implementazione dell'intervento e per la promozione di collegamenti strutturali e operativi tra i servizi sanitari e i contesti educativi e familiari, tenuto conto anche delle normative vigenti. Il Panel osserva che il PEI nel contesto scolastico è formulato sulla base delle indicazioni delle recenti Linee guida emanate dal MdS. • Ministero della Salute (2022). Linee guida per la redazione della certificazione di disabilità in età evolutiva ai

	modo dinamico, sulla base dell'evoluzione dei bisogni del minore (Rogers *et al.*, 2021) nell'arco dello sviluppo. Tale proposta consentirebbe di affidare la progettazione dei PEI a personale più qualificato, che possa fornire a quei progetti un orizzonte più ampio, predisponendo obiettivi a lungo termine maggiormente interconnessi alle competenze che vanno raggiunte in età scolare. Sulla base della nostra esperienza, infatti, l'assenza di un professionista formato in ABA in un team di terapisti che applicano unicamente interventi naturalistici comportamentali non favorisce una programmazione a lungo termine degli obiettivi e potrebbe non garantire un intervento adattato alle specifiche abilità dell'utente, specialmente in caso di utenti a basso funzionamento.	fini dell'inclusione scolastica e del profilo di funzionamento tenuto conto della classificazione internazionale delle malattie (ICD) e della classificazione internazionale del funzionamento, della disabilità e della salute (ICF) dell'OMS. Roma. • Decreto Interministeriale 29 dicembre 2020, n. 182 – Adozione del modello nazionale di piano educativo individualizzato e delle correlate linee guida, nonché modalità di assegnazione delle misure di sostegno agli alunni con disabilità, ai sensi dell'articolo 7, comma 2-ter del decreto legislativo 13 aprile 2017, n. 66. Il Panel riconosce che la scelta del modello ICEN più appropriato per il singolo bambino deve essere fatta in base all'età del destinatario tenuto conto delle indicazioni metodologiche di ciascun modello. Si sottolinea che la tipologia, la modalità e la relativa intensità dell'intervento (monte ore assegnato) devono essere personalizzati e calibrati sulle caratteristiche cliniche e sul profilo di funzionamento tenendo conto dei molteplici contesti di implementazione (educativo, sanitario e familiare). Inoltre, l'intervento deve essere monitorato e rimodulato nel tempo sulla base delle traiettorie evolutive e degli esiti. Il Panel, sulla base della propria esperienza ritiene che il monitoraggio debba essere personalizzato sulla base degli obiettivi programmati e della durata dell'intervento.
17 IESCUM	il problema dell'età è posto in modo corretto poiché è critico per l'efficacia dell'intervento	-
18 SIACSA		
19 UNiversità di Enna Kore		

20	FLI - Federazione Logopedisti Italiani		
21	A.P.R.I.	Gli interventi comportamentali naturalistici basati sullo sviluppo (NDBI), si propongono di usare le contingenze e le attività che accadono naturalmente nell'ambiente. La base di tali interventi non è unicamente l'ABA, ma anche la psicologia dello sviluppo (2). L'applicazione intensiva del DTT costituisce la base del modello di intervento ABA per l'autismo chiamato "UCLA - Young Autism Project" (anche chiamato "Lovaas" o "EIBI"), modello che vanta oltre 30 anni di ricerca scientifica che ne comprovano l'efficacia (7, 15, 18, 22). UCLA-YAP è il primo e a tutt'oggi il più studiato modello di intervento precoce e intensivo per le persone con autismo e il DTT rimane il nucleo operativo forte di un intervento che punti ad un apprendimento solido e duraturo. L'applicazione di un intervento basato sul DTT può portare la persona con autismo e disabilità intellettiva ad accrescere le capacità di adattamento all'ambiente e le capacità di comunicazione. 2 - Fuller, E. A., Oliver, K., Vejnoska, S. F., & Rogers, S. J. (2020). The effects of the Early Start Denver Model for children with autism spectrum disorder: A meta-analysis. Brain Sciences, 10(6), 368. 7 - Eikeseth, S., Smith, T., Jahr, E., & Eldevik, S. (2002). Intensive behavioral treatment at school for 4- to 7-year-old children with autism: A 1-year comparison controlled study. Behavior Modification, 26, 49-68. 15 - McEachin, J. J., Smith, T., & Lovaas, O. I. (1993). Long-term outcome for children with autism who received early intensive behavioral treatment. American Journal of Mental Retardation, 97, 359-372. 18 - Sallows, G. O., & Graupner, T. D. (2005). Intensive behavioral treatment for children with autism: Four-year outcome and predictors. American Journal on Mental Retardation, 110, 417– 438. 22 –	Il Panel ha predisposto una premessa di chiarimento al processo e ai principi che hanno guidato il raggruppamento degli interventi. Per quanto riguarda l'applicazione intensiva del DTT si rimanda alle prove emerse per il quesito inerenti agli interventi focalizzati basati sull'ABA. Per quanto riguarda le referenze segnalate dagli stakeholder si fa presente che Sallows (2005) e Smith (2000) sono descritti all'interno delle presenti Linee Guida. Relativamente agli altri studi citati dallo stakeholder si segnala che: • Eikeseth, S., *et al.* (2002). Non è stato incluso perché non RCT; si tratta di uno studio quasi randomizzato. • Fuller (2020): si tratta di una revisione che include 12 studi. Gli RCT considerati sono tutti presenti nella Linea Guida ad eccezione di Vismara (2018) che ha come esito la fidelity al trattamento (esito non incluso tra quelli considerati dal panel) • McEachin (1993): non è stato incluso perchè non RCT

		Smith, T., Groen, A., & Wynn, J. (2000). Randomized trial of intensive early intervention for children with pervasive developmental disorder. American journal on mental retardation, 105(4), 269–285.	
22	Associazione Italiana di Analisi e Modificazione del Comportamento e Terapia Comportamentale e Cognitiva (AIAMC)	Gli interventi comportamentali naturalistici basati sullo sviluppo (NDBI) si propongono di usare le contingenze e le attività che accadono naturalmente nell'ambiente. La base di tali interventi non è unicamente l'ABA, ma anche la psicologia dello sviluppo (2). L'applicazione intensiva del DTT costituisce la base del modello di intervento ABA per l'autismo chiamato "UCLA - Young Autism Project" (anche chiamato "Lovaas" o "EIBI"), modello che vanta oltre 30 anni di ricerca scientifica che ne comprovano l'efficacia (7, 15, 18, 22). UCLA-YAP è il primo e a tutt'oggi il più studiato modello di intervento precoce e intensivo per le persone con autismo e il DTT rimane il nucleo operativo forte di un intervento che punti ad un apprendimento solido e duraturo. L'applicazione di un intervento basato sul DTT può portare la persona con autismo e disabilità intellettiva ad accrescere le capacità di adattamento all'ambiente e le capacità di comunicazione. 2 - Fuller, E. A., Oliver, K., Vejnoska, S. F., & Rogers, S. J. (2020). The effects of the Early Start Denver Model for children with autism spectrum disorder: A meta-analysis. Brain Sciences, 10(6), 368. 7 - Eikeseth, S., Smith, T., Jahr, E., & Eldevik, S. (2002). Intensive behavioral treatment at school for 4- to 7-year-old children with autism: A 1-year comparison controlled study. Behavior Modification, 26, 49-68. 15 - McEachin, J. J., Smith, T., & Lovaas, O. I. (1993). Long-term outcome for children with autism who received early intensive behavioral treatment. American Journal of Mental Retardation, 97, 359-372. 18 - Sallows, G. O., & Graupner, T. D. (2005). Intensive behavioral treatment for children with autism: Four-year outcome and predictors.	Il Panel osserva che lo stakkeholder n.22 ha formulato un commento sovrapponibile allo stakeholder n.21. Si veda quanto risposto al commento n.22.

		American Journal on Mental Retardation, 110, 417– 438. 22 - Smith, T., Groen, A., & Wynn, J. (2000). Randomized trial of intensive early intervention for children with pervasive developmental disorder. American journal on mental retardation, 105(4), 269–285.	
23	Ceron Davide_ANEP		
24	FNO TSRM e PSTRP		
25	Vincenza Amato	Esiste un'ampia evidenza scientifica sulla complessità biologica dlla popolazione autistica che determina, sotto i comportamenti "core" varie compromissioni clinico orgaiche responsabili di traiettorie evolutive di svilupo atipiche. State volontariamente omettendo questi fondamentali bisogni di cura, portando all'esclusione totale di queste persone dalla società.	La raccomandazione oggetto di questa sezione di consultazione è inerente all'utilizzo di interventi comprensivi naturalistici evolutivi comportamentali. In merito al commento effettuato dallo stakeholder, si chiarisce che nel testo introduttivo delle Linee guida è riportato che "le caratteristiche della sintomatologia clinica possono essere estremamente eterogenee sia in termini di complessità che di severità e possono presentare un'espressione variabile nel tempo. Inoltre, le persone nello spettro autistico molto frequentemente presentano diverse co-morbilità neurologiche, psichiatriche e mediche di cui è fondamentale tenere conto per l'organizzazione degli interventi.
26	AARBA	Gli interventi comportamentali naturalistici basati sullo sviluppo (NDBI) si propongono di usare le contingenze e le attività che accadono naturalmente nell'ambiente. La base di tali interventi non è unicamente l'ABA, ma anche la psicologia dello sviluppo (2). L'applicazione intensiva del DTT costituisce la base del modello di intervento ABA per l'autismo chiamato "UCLA - Young Autism Project" (anche chiamato "Lovaas" o "EIBI"), modello che vanta oltre 30 anni di ricerca scientifica che ne comprovano l'efficacia (7, 15, 18, 22). UCLA-YAP è il primo e a tutt'oggi il più studiato modello di intervento precoce e intensivo per le persone con autismo e il DTT rimane il nucleo operativo forte di un intervento che punti ad un apprendimento solido e duraturo. L'applicazione di un intervento basato sul DTT può portare	Il Panel osserva che lo stakkeholder n.26 ha formulato un commento sovrapponibile allo stakeholder n.21. Si veda quanto risposto al commento n.21.

	la persona con autismo e disabilità intellettiva ad accrescere le capacità di adattamento all'ambiente e le capacità di comunicazione. 2 - Fuller, E. A., Oliver, K., Vejnoska, S. F., & Rogers, S. J. (2020). The effects of the Early Start Denver Model for children with autism spectrum disorder: A meta-analysis. Brain Sciences, 10(6), 368. 7 - Eikeseth, S., Smith, T., Jahr, E., & Eldevik, S. (2002). Intensive behavioral treatment at school for 4- to 7-year-old children with autism: A 1-year comparison controlled study. Behavior Modification, 26, 49-68. 15 - McEachin, J. J., Smith, T., & Lovaas, O. I. (1993). Long-term outcome for children with autism who received early intensive behavioral treatment. American Journal of Mental Retardation, 97, 359-372. 18 - Sallows, G. O., & Graupner, T. D. (2005). Intensive behavioral treatment for children with autism: Four-year outcome and predictors. American Journal on Mental Retardation, 110, 417– 438. 22 - Smith, T., Groen, A., & Wynn, J. (2000). Randomized trial of intensive early intervention for children with pervasive developmental disorder. American journal on mental retardation, 105(4), 269–285.	

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.

Versione finale delle raccomandazioni

Successivamente al processo di consultazione pubblica e revisione esterna indipendente, il gruppo di lavoro ha apportato alcune modifiche nei testi di commento descrittivi e di chiarimento della Linea Guida. Nel marzo 2023 è stato condotto un aggiornamento della letteratura disponibile.
Tenendo conto di tutti i commenti valutati e delle osservazioni dei revisori esterni, Il Panel ha deciso di integrare la raccomandazione con una nota specifica.

Tutti i membri del Panel e i 3 revisori esterni hanno approvato la formulazione finale della raccomandazione e i testi di accompagnamento.

Raccomandazione finale

Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico suggerisce di usare gli Interventi Naturalistici Evolutivi Comportamentali (ICEN) comprensivi individuali (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove).
Nota: Il Panel riconosce che le prove esaminate sono relative ad una popolazione di bambini con età media di 48 mesi (range di età 12 mesi-15 anni).

COMPORTAMENTALI EVOLUTIVI NATURALISTICI (ICEN) FOCALIZZATI INDIVIDUALI

Quesito

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare Interventi Comportamentali Evolutivi Naturalistici (ICEN) focalizzati individuali?

Protocollo di revisione sistematica

Popolazione

Bambini e adolescenti con ASD

Intervento

Join Attention-symbolic
Play Instruction
Reciprocal imitation training (RIT)

Confronto

Nessun trattamento o trattamento standard

Outcome (esiti)

Sintomi core (comunicazione sociale, interazione sociale)
Attenzione condivisa
Sintomi core ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi)
Intenzionalità comunicativa
Imitazione
Funzionamento globale
Abilità adattive
Qualità della vita
Stress genitori
Comportamento
Dis-regolazione emotiva (Irritabilità)

Abilità di linguaggio recettivo
Abilità di linguaggio
Abilità di linguaggio espressivo
Processamento sensoriale
Abilità cognitive
Abilità motorie
Drop-out

Tipo di studi inclusi

Studi randomizzati controllati. La randomizzazione protegge contro le differenze sistematiche tra i gruppi di trattamento che sono contrapposti e permette di valutare la relazione causale tra l'intervento e gli esiti in studio. Descriveremo le evidenze provenienti da revisioni sistematiche di studi non randomizzati.

Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi

È stato effettuato un aggiornamento delle ricerche sistematiche della letteratura fino al marzo 2023, senza limitazioni di lingua. Per la strategia di ricerca per gli effetti desiderabili ed indesiderabili sono stati inoltre ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli identificati attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov). Per l'identificazione di studi riguardanti l'accettabilità, i valori, l'equità, la fattibilità, le risorse economiche degli interventi è stata effettuata la ricerca sistematica della letteratura consultando le banche dati, in combinazione con le strategie sviluppate per l'identificazione degli studi sull'efficacia degli interventi.

Cochrane Library Issue 3, March 2023

#1MeSH descriptor: [Child Development Disorders, Pervasive] explode all trees
#2asperger*
#3(autis* or ASD or ASDs):ti,ab,kw
#4kanner*
#5((pervasiv* NEXT development* NEXT disorder*) OR PDD or PDDs):ti,ab,kw
#6{OR #1-#5}
#7MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees
#8MeSH descriptor: [Adolescent Medicine] explode all trees
#9MeSH descriptor: [Child] explode all trees
#10MeSH descriptor: [Minors] explode all trees
#11MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees
#12MeSH descriptor: [Young Adult] explode all trees
#13(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
#14((grade next school*) or (pre next school*) or (school next age*) or schoolchild*):ti,ab,kw
#15((colleg* or highschool* or school* or universit*) near/2 (age* or student*)):ti,ab,kw
#16(young* next (adult* or men or mens or people* or person* or women*))
#17{OR #7-#16}
#18#6 AND #17
#19(joint next attention):ti,ab,kw
#20(symbolic next play):ti,ab,kw
#21(reciprocal next imitation):ti,ab,kw
#22naturalistic next developmental next behavioral next intervention*
#23JASPER
#24RIT:ti,ab

#25{OR #19-#24}
#26#18 AND #25
#27#18 AND #25 with Cochrane Library publication date from Jan 2020 to present, in Cochrane Reviews
#28#18 AND #25 with Publication Year from 2020 to present, in Trials

The Cochrane Library (issue 12, 2019)

#1MeSH descriptor: [Child Development Disorders, Pervasive] explode all trees
#2asperger*
#3(autis* or ASD or ASDs):ti,ab,kw
#4kanner*
#5((pervasiv* NEXT development* NEXT disorder*) OR PDD or PDDs):ti,ab,kw
#6#1 or #2 or #3 or #4 # or #5
#7MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees
#8MeSH descriptor: [Adolescent Medicine] explode all trees
#9MeSH descriptor: [Child] explode all trees
#10MeSH descriptor: [Minors] explode all trees
#11MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees
#12MeSH descriptor: [Young Adult] explode all trees
#13(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
#14((grade next school*) or (pre next school*) or (school next age*) or schoolchild*):ti,ab,kw
#15((colleg* or highschool* or school* or universit*) near/2 (age* or student*)):ti,ab,kw
#16(young* next (adult* or men or mens or people* or person* or women*))
#17#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16
#18#6 AND #17
#19(joint next attention):ti,ab,kw
#20(symbolic next play):ti,ab,kw
#21(reciprocal next imitation):ti,ab,kw
#22naturalistic next developmental next behavioral next intervention*
#23JASPER
#24RIT:ti,ab
#25#19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24
#26#18 and #25115

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to December 09, 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 child/ or adolescent/ or pediatrics/
9 (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.
10 (school adj2 age*).ti,ab.
11 8 or 9 or 10
12 7 and 11
13 joint attention*.mp.
14 symbolic play.mp.
15 JASPER.tw.
16 reciprocal imitation.tw.
17 RIT.tw.
18 naturalistic developmental behavioral intervention*.tw.
19 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18
20 12 and 19

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to March 01, 2023>

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 child/ or adolescent/ or pediatrics/
9 (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.
10 (school adj2 age*).ti,ab.
11 8 or 9 or 10
12 7 and 11
13 joint attention*.mp.
14 symbolic play.mp.
15 JASPER.tw.

16 reciprocal imitation.tw.
17 RIT.tw.
18 naturalistic developmental behavioral intervention*.tw.
19 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18
20 12 and 19
21 limit 20 to yr="2020 -Current"

Embase <1974 to 2019 December 09>

1 exp autism/
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 child/ or adolescent/ or pediatrics/
9 (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.
10 (school adj2 age*).ti,ab.
11 8 or 9 or 10
12 7 and 11
13 joint attention*.mp.
14 symbolic play.mp.
15 JASPER.tw.
16 reciprocal imitation.tw.
17 RIT.tw.
18 naturalistic developmental behavioral intervention*.tw.
19 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18
20 12 and 19

Embase <1974 to 2023 March 01>

1 exp autism/
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 child/ or adolescent/ or pediatrics/

9 (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.
10 (school adj2 age*).ti,ab.
11 8 or 9 or 10
12 7 and 11
13 joint attention*.mp.
14 symbolic play.mp.
15 JASPER.tw.
16 reciprocal imitation.tw.
17 RIT.tw.
18 naturalistic developmental behavioral intervention*.tw.
19 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18
20 12 and 19
21 limit 20 to yr="2020 -Current"

PsycINFO <1806 to December Week 1 2019>

1 exp Pervasive Developmental 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 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 joint attention*.mp.
11 symbolic play.mp.
12 JASPER.tw.
13 reciprocal imitation.tw.
14 1 or 2 or 3 or 4 or 5
15 10 or 11 or 12 or 13
16 9 and 14 and 15

APA PsycInfo <1806 to February Week 3 2023>

1 exp Pervasive Developmental 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 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 joint attention*.mp.
11 symbolic play.mp.
12 JASPER.tw.
13 reciprocal imitation.tw.
14 1 or 2 or 3 or 4 or 5
15 10 or 11 or 12 or 13
16 9 and 14 and 15
17 limit 16 to yr="2020 -Current"

CINAHL 2020

S1 TX (((autis* or ASD or ASDs or PDD))) OR TX (("pervasive developmental disorder" OR "pervasive developmental disorders" OR kanner* OR asperg*))
S2 TX "reciprocal imitation"
S3 TX "naturalistic developmental behavioral intervention"
S4 TX "joint attention*" N3 "symbolic play"
S5 S2 OR S3 OR S4
S6 S1 AND S5

CINAHL 2023

S1 TX (((autis* or ASD or ASDs or PDD))) OR TX (("pervasive developmental disorder" OR "pervasive developmental disorders" OR kanner* OR asperg*))
S2 TX "reciprocal imitation"
S3 TX "naturalistic developmental behavioral intervention"
S4 TX "joint attention*" N3 "symbolic play"
S5 S2 OR S3 OR S4
S6 S1 AND S5
Limitatori - Data di pubblicazione: 2020-2023

Web of Science 2020

1. TS= ((autis* or ASD or ASDs or PDD))
2. TS= ("pervasive developmental disorder" OR "pervasive developmental disorders" OR kanner* OR asperg*)
3. 1OR 2

4. TS= "reciprocal imitation training"
5. TS= "joint attention*" N3 "symbolic play"
6. 4 OR 5
7. 3 AND 6

Web of Scince 2023

1: TS= ((autis* or ASD or ASDs or PDD))
2: TS= ("pervasive developmental disorder" OR "pervasive developmental disorders" OR kanner* OR asperg*)
3: #1 OR #2
4: TS= "reciprocal imitation training" OR TS= "joint attention*" N3 "symbolic play"
5: #3 AND #4Timespan: 2020-01-01 to 2023-03-01

Processo di selezione degli studi di efficacia e sicurezza

Prisma flow diagram 2019

Update 2023

Previous studies
Identification of new studies via databases and registers
Identification of new studies via other methods
Identification
Screening
Included
Studies included in previous version of review (n = 31 full text articles included corresponding to 16 RCTs)
Records identified from database and registers (n = 602)
Records removed *before screening*:
Duplicate records removed (n = 283)
Records identified from citation seraching (n = 1)
Records screened (n = 319)
Records excluded for title and abstract (n = 265)
Reports assessed for eligibility (n = 54)
Reports excluded with reasons*(n=54)
Reports assessed for eligibility (n = 1)
Reports excluded with reasons* (n=1)
*Si veda la Tabella "Referenze escluse nel processo di aggiornamento"
New studies included in review (n =0)
Total studies included in review (n = 31 full texts)

Tabella. Referenze escluse nel processo di aggiornamento

	Referenza			Motivo di esclusione
	Titolo	Anno	Autori	
	A randomised clinical pilot trial to test the effectiveness of parent training with video modelling to improve functioning and symptoms in children with autism spectrum disorders and intellectual disability	2020	Bordini *et al.*	Wrong intervention
	Examining joint attention with the use of humanoid robots-A new approach to study fundamental mechanisms of social cognition	2020	Chevalier *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Understanding the Effects of Naturalistic Developmental Behavioral Interventions: A Project AIM Meta-analysis	2021	Crank *et al.*	Valutata come fonte di studi
	To see the effectiveness of object substitution technique on the symbolic play, communication and cognition in children with autism	2022	Ctri	Protocollo
	Inclusive Preschool Practitioners' Implementation of Naturalistic Developmental Behavioral Intervention Using Telehealth Training	2020	D'Agostino *et al.*	Wrong study design or comparison
	THE EFFECTS OF USING VIDEO MODELING AND RECIPROCAL IMITATION ON DEVELOPING PLAYING SKILLS IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER	2022	Elhaddadi *et al.*	Wrong study design or comparison
	Early intervention for very young children with or at high likelihood for autism spectrum disorder: An overview of reviews	2022	Franz *et al.*	Valutata come fonte di studi
	The Effects of Early Intervention on Social Communication Outcomes for Children with Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis	2020	Fuller *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Enhancing Social Initiations Using Naturalistic Behavioral Intervention: outcomes from a Randomized Controlled Trial for Children with Autism	2021	Gengoux *et al.*	Wrong intervention
	Efficacy of psychosocial interventions for Autism spectrum disorder: an umbrella review	2022	Gosling *et al.*	Valutata come fonte di studi

	Improvement of Autism Symptoms After Comprehensive Intensive Early Interventions in Community Settings	2021	Haglund *et al.*	Wrong intervention
	Multi-component communication intervention for children with autism: a randomized controlled trial	2020	Hampton *et al.*	Wrong study design or comparison
	Generalized Effects of Naturalistic Social Communication Intervention for Minimally Verbal Children with Autism	2021	Hampton *et al.*	Wrong intervention
	Effects of a Peer-Mediated Joint Attention Intervention in an Inclusive Preschool Setting	2022	Hansen *et al.*	Wrong study design or comparison
	The implementation of reciprocal imitation training in a Part C early intervention setting: a stepped-wedge pragmatic trial	2021	Ibañez *et al.*	Wrong study design or comparison
	The effect of contingent imitation intervention on children with autism spectrum disorder and co-occurring intellectual disabilities	2021	Ishizuka *et al.*	Wrong study design or comparison
	Effect of acupoint catgut embedding therapy on joint attention and social communication in children with autism spectrum disorder: a randomized controlled trial	2020	Jin *et al.*	Wrong intervention
	Effects of a program using social robot MOMO on social interaction and joint attention of children with developmental disabilities	2022	Nct	Dati non disponibili
	Can I Learn to Play? Randomized Control Trial to Assess Effectiveness of a Peer-Mediated Intervention to Improve Play in Children with Autism Spectrum Disorder	2021	Kent *et al.*	Wrong intervention
	Study protocol of the multi-centre, randomised controlled trial of the Frankfurt Early Intervention Programme A-FFIP versus early intervention as usual for toddlers and preschool children with Autism Spectrum Disorder (A-FFIP study)	2020	Kitzerow *et al.*	Wrong intervention
	Scoping Review on Play-Based Interventions in Autism Spectrum Disorder	2022	Lopez-Nieto *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Developing Pretend Play in Autistic Children Using the Playboxes Joint Play Approach as Part of Ongoing Practice	2022	Marwick *et al.*	Wrong study design or comparison
	Early Interventionists' Appraisals of Intervention Strategies for Toddlers with	2020	Maye *et al.*	Wrong intervention

	Autism Spectrum Disorder and Their Peers in Inclusive Childcare Classrooms			
	Boosting Language Outcomes of Minimally Verbal Children With ASD (BLOOM)	2020	Nct	Protocollo
	Community-based Adaptive Autism Intervention for Toddlers	2020	Nct	Protocollo
	Improving the Part C Early Intervention Service Delivery System for Children With ASD	2021	Nct	Protocollo
	Joint Attention-Based Occupational Therapy Intervention in Pre-Schoolers With Autism Spectrum Disorder	2021	Nct	Protocollo
	Assessing the Effectiveness of Reciprocal Imitation Teaching in Part C Early Intervention Settings (Sprout Study)	2022	Nct	Protocollo
	Virtual Group Social ABCs - Multi-site Randomized Controlled Trial	2022	Nct	Protocollo
	A Systematic Review of Family-Mediated Social Communication Interventions for Young Children with Autism	2022	Pacia *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Supporting peer engagement for low-income preschool students with autism spectrum disorder during academic instruction: a pilot randomized trial	2022	Panganiban *et al.*	Wrong study design or comparison/non estraibile
	Balancing Fidelity and Flexibility: Usual Care for Young Children With an Increased Likelihood of Having Autism Spectrum Disorder Within an Early Intervention System	2023	Pickard *et al.*	Wrong study design or comparison
	Mutual Gaze: An Active Ingredient for Social Development in Toddlers with ASD: A Randomized Control Trial	2021	Rollins *et al.*	Wrong intervention
	Pragmatic contributions to early vocabulary and social communication in young autistic children with language and cognitive delays	2022	Rollins *et al.*	Wrong intervention
	Motivational behavioral group treatment for social deficits in preschool children with autism: Impact on talkativeness with typically developing peers	2020	Ruiz *et al.*	Wrong intervention
	Project AIM: Autism intervention meta-analysis for studies of young children	2020	Sandbank *et al.*	Già citato
	Intervention Effects on Language in Children With Autism: A Project AIM Meta-Analysis	2020	Sandbank *et al.*	Già citato

	Intensive Child-Centered Play Therapy for Children on the Autism Spectrum: A Pilot Study	2020	Schottelkorb *et al.*	Wrong intervention
	Joint engagement is a potential mechanism leading to increased initiations of joint attention and downstream effects on language: JASPER early intervention for children with ASD	2021	Shih *et al.*	Non dati estraibili
	Teaching joint attention skills to pairs of children with autism	2022	Shillingsburg *et al.*	Wrong study design or comparison
	Exploring coaching and follow-up supports in community-implemented caregiver-mediated JASPER intervention	2021	Shire *et al.*	Wrong study design or comparison
	Peer engagement in toddlers with autism: community implementation of dyadic and individual Joint Attention, Symbolic Play, Engagement, and Regulation intervention	2020	Shire *et al.*	Wrong study design or comparison - mancanza dati
	Social referencing training in children with autism spectrum disorder: a randomized controlled study	2022	Sivaraman *et al.*	Wrong intervention
	Social referencing skills in children with autism spectrum disorder: A systematic review	2020	Sivaraman *et al.*	Wrong intervention
	Robot dramas may improve joint attention of Chinese-speaking low-functioning children with autism: stepped wedge trials	2023	So *et al.*	Wrong study design or comparison
	Combining a Being Imitated Strategy With IBT Improves Basic Joint Attention Behaviors in Young Children With ASD	2021	Spjut Janson *et al.*	Wrong intervention
	A Waitlist Randomized Implementation Trial of Classroom Pivotal Response Teaching for Students With Autism	2022	Stahmer *et al.*	Wrong intervention
	Variability in Responding to Joint Attention Cues in the First Year is Associated With Autism Outcome	2022	Stallworthy *et al.*	Wrong population
	The effect of responsiveness to speech-generating device input on spoken language in children with autism spectrum disorder who are minimally verbal†	2022	Sterrett, *et al.*	Wrong study design or comparison
	Meta-analysis supports naturalistic developmental behavioral interventions as a promising approach for improving a range of outcomes for children with autism spectrum disorder	2020	Tupou	Valutata come fonte di studi

	The effects of JASPER intervention for children with autism spectrum disorder: A systematic review	2021	Waddington *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Interaction of Treatment Intensity and Autism Severity on Frequency and Maturity of Spontaneous Communication in Toddlers with Autism Spectrum Disorder	2020	Yoder *et al.*	Wrong intervention
	A Randomized Controlled Trial of an Intelligent Robotic Response to Joint Attention Intervention System	2020	Zheng *et al.*	Wrong outcome
	Examining a stepped-care telehealth program for parents of young children with autism: a proof-of-concept trial	2021	Wainer *et al.*	Wrong intervention
	Developmental screening and early intervention in a childcare setting for young children at risk for autism and other developmental delays: A feasibility trial.	2019	Gulsrud *et al.*	Wrong population

Evidence to Decision Framework

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare intervento naturalistico evolutivo comportamentale (ICEN) focalizzato individuale?	
POPOLAZIONE:	bambini e adolescenti con ASD
INTERVENTO:	ICEN focalizzato individuale
CONFRONTO:	nessun intervento o treatment as usual
ESITI PRINCIPALI:	Comunicazione, interazione sociale - varie scale, clinician rated; Comportamento; Intenzionalità Comunicativa - Synth; Cognizione - Synth; Attenzione condivisa iniziale e totale - Synth; Risposta all'attenzione condivisa; Stress genitori; Imitazione - Synth; Linguaggio espressivo; Linguaggio recettivo; Ritenzione in trattamento;
SETTING:	Ambulatoriale e Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Servizio Sanitario Nazionale
BACKGROUND:	Linee Guida ISS sulla diagnosi e trattamento di bambini ed adolescenti con ASD
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy dell'Istituto Superiore di Sanità relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Bellosio Cristina, Biasci Sandra, Buono Serafino, Cordò Concetta, Di Tommaso Emanuela, Duff Clelia Maria, Felici Claudia, Massagli Angelo, Nardocci Francesco, Schunemann Holger, Tancredi Raffaella, Venturini Lorella, Cappa Corrado, Molteni Massimo, Zuddas Alessandro. Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: nessuno. Membri assenti: Valeri Giovanni, Arduino Maurizio Giuseppe, Reali Laura Tutti i membri hanno approvato la formulazione del testo della raccomandazione sottoposta a consultazione pubblica, revisione esterna e la formulazione finale del testo della raccomandazione

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si	Si veda **Premessa** e **Interventi naturalistici evolutivi comportamentali focalizzati individuali** della sezione **INTERVENTI TERAPEUTICI RIABILITATIVI/ABILITATIVI** della Linea Guida	

○ Varia ○ Non so		
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Irrilevanti ○ Piccoli ● Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non lo so	Si veda **Appendice A e B**	
Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non lo so	Si veda **Appendice A e B**	
Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	La qualità delle prove è stata abbassata principalmente per imprecisione, dato il basso numero di partecipanti nei trial, per le modalità di conduzione relative alla cecità dei valutatori dell'esito (detection bias), per attrition bias, e per incertezze riguardanti il rischio di selection bias. Inoltre, molti dati relativi agli effetti sugli esiti considerati provengono da un numero di studi limitato. Complessivamente la qualità delle prove è molto bassa (perché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa)	
Valori C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente importante incertezza o variabilità ● Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità	Dalla ricerca di letteratura sono stati individuati due studi (McConachie *et al.*, 2015, McConachie *et al.*, 2018) che riportano i risultati di un progetto (il progetto MeASURe) che aveva i seguenti obiettivi: a. Identificare ed esaminare gli strumenti utilizzati per la valutazione degli esiti in bambini con ASD b. Identificare quali esiti sono importanti per i genitori di bambini con ASD per il monitoraggio dei progressi nel tempo. Per rispondere a questi due obiettivi il progetto prevedeva: 1) una revisione della letteratura qualitativa, usando le banche dati MEDLINE, CINAHL e PsycINFO (fino a dicembre 2012); 2) una consultazione - tramite gruppi e via e-mail – con le famiglie di bambini ed adolescenti con disturbo dello spettro autistico; 3) un sondaggio attraverso reti di professionisti della salute, dell'istruzione e ricercatori per esplorare quali esiti sono più spesso misurati dai professionisti della prima infanzia nel monitorare i progressi dei bambini. <u>Risultati</u> È stata riscontrata una notevole differenza tra gli esiti valutati importanti dai genitori e gli esiti più frequentemente misurati da clinici ed educatori. L'esperienza dei genitori con i loro figli li portano a enfatizzare risultati come il benessere emotivo dei bambini ed il loro funzionamento all'interno del nucleo famigliare. I clinici e gli educatori hanno riconosciuto di essere portati a misurare, invece, ciò per cui hanno gli strumenti. Inoltre, hanno riconosciuto che la loro pratica è influenzata da un'enfasi sulle caratteristiche dei sintomi core che definiscono lo spettro del disturbo autistico e sui disturbi del comportamento; quindi, sono più portati a pensare come il bambino agisce sull'ambiente piuttosto che vedere come il bambino è influenzato dall' ambiente. In seguito alla consultazione con i genitori, sono stati selezionati e discussi gli esiti legati a difficoltà funzionali, indicatori di livelli di attività, indicatori di relazioni sociali ed esiti legati alla famiglia. Di seguito sono riportati i primi 10 esiti con la seguente gerarchia dal primo all'ultimo in ordine di importanza:	

Esito	Rank
Felicità	1
Ansia	2
Disagio se si viene toccati, ipersensibilità a luci o rumori troppo forti	3,5
Auto stima	3,5
Angoscia	5
Comprensione di immagini e risoluzione di problemi utilizzando il ragionamento visivo	7
Relazioni con fratelli e sorelle	7
Stress genitoriale (insonnia, sintomi fisici)	7
Aggressività	10
Insonnia notturna	10
Esclusione sociale	10

Bibliografia

- McConachie H, Parr JR, Glod M, Hanratty J, Livingstone N, Oono IP, Robalino S, Baird G, Beresford B, Charman T, Garland D, Green J, Gringras P, Jones G, Law J, Le Couteur AS, Macdonald G, McColl EM, Morris C, Rodgers J, Simonoff E, Terwee CB, Williams K. Systematic review of tools to measure outcomes for young children with autism spectrum disorder. *Health Technol Assess*. 2015 Jun;19(41):1-506
- McConachie H, Livingstone N, Morris C, Beresford B, Le Couteur A, Gringras P, Garland D, Jones G, Macdonald G, Williams K, Parr JR. Parents Suggest Which Indicators of Progress and Outcomes Should be Measured in Young Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018 Apr;48(4):1041-1051

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento	Per i dettagli sugli effetti si veda il testo della Linea Guida	

né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ E' in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so		

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Costi molto elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non so	Vedi report di analisi economica.	

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Vedi report di analisi economica.	

Costo efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso	Vedi report di analisi economica.	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ● Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non lo so	La valutazione effettuata con l'aggiornamento del marzo 2023 non ha identificato ulteriori informazioni rispetto a quanto già reperito dalla ricerca sistematica della letteratura condotta su CENTRAL, OVID/Medline, Embase, PsychINFO e Web of Science, aggiornata al 9 dicembre 2019 e senza limitazioni di anno o di disegno di studio. Erano stati intercettate 1434 citazioni. Delle 1232 citazioni rimaste dopo l'eliminazione dei duplicati, 59 studi sono stati valutati in full-text per cercare informazioni sull'equità. Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'equità.	

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non lo so	La valutazione effettuata con l'aggiornamento del marzo 2023 non ha identificato ulteriori informazioni rispetto a quanto già reperito dalla ricerca sistematica della letteratura condotta su CENTRAL, OVID/Medline, Embase, PsychINFO e Web of Science, aggiornata al 9 dicembre 2019 e senza limitazioni di anno o di disegno di studio. Erano stati intercettate 1434 citazioniDelle 1232 citazioni rimaste dopo l'eliminazione dei duplicati, 59 studi sono stati valutati in full-text per cercare informazioni sull'accettabilità di ICEN focalizzato individuale. Sono stati inclusi 14 studi (Chang *et al.*, 2016; Shire *et al.*, 2016; Goods *et al.*, 2013; Kasari *et al.*, 2006; Kasari *et al.*, 2010; Ingersoll *et al.*, 2017;	

	Ingersoll, 2010; Kaale *et al.*, 2012; Landa *et al.*, 2011; Lawton *et al.*, 2012; Manohar *et al.*, 2019; Schertz *et al.*, 2018; Warreyn *et al.*, 2014; Wong, 2013) nell'analisi quantitativa e 6 studi (Manohar *et al.*, 2019; Schertz *et al.*, 2013; Schertz *et al.*, 2018; Schertz, 2006; Ingersoll *et al.*, 2017; Wong, 2013) nell'analisi qualitativa dell'accettabilità. **ACCETTABILITA' PER I GENITORI** Manhoar e collaboratori (Manohar *et al.*, 2019), RCT, 50 partecipanti, intervento basato sui principi dell'ICEN focalizzato vs TAU. Alla fine del programma, della durata di 12 settimane, il 90% delle famiglie (n=45) riferiva di essere soddisfatto dell'intervento. Schertz e collaboratori (Schertz *et al.*, 2006), 3 genitori di bambini con ASD, intervento basato sul JAML. Da un questionario somministrato ai genitori per misurare la validità sociale dell'intervento, questi sostenevano l'importanza e l'adeguatezza degli obiettivi dell'intervento, il loro ruolo nell'implementazione, la loro partecipazione alle sessioni settimanali, i suggerimenti di attività e il livello di "invasività". Schertz e collaboratori (Schertz *et al.*, 2013), RCT, 23 partecipanti, JAML vs TAU. I genitori hanno valutato positivamente l'accettabilità (media di 4,8 punti su 5 in una scala Likert a 18 item). Le risposte mostravano che i genitori non percepivano JAML come intrusivo e riferivano che la loro speranza sul futuro dei loro figli e la loro fiducia nel sostenere lo sviluppo dei loro figli sono aumentate in seguito all'intervento. Schertz e collaboratori (Schertz *et al.*, 2018), RCT, 144 partecipanti, JAML vs TAU. L'intervento, valutato dai genitori in termini di validità sociale (importanza dell'intervento, ruolo del genitore, sostegno ricevuto, progressi del bambino, speranza dei genitori sul futuro del bambino e fiducia in se stessi), è risultato ampiamente accettabile. La stima dell'effetto di ICEN focalizzato sullo stress genitoriale, valutata da uno studio (Manohar *et al.*, 2019) è riportata in **Appendice A.** **ACCETTABILITA' PER I BAMBINI E ADOLESCENTI CON ASD** Ingersoll e collaboratori (Ingersoll *et al.*, 2017), RCT 20 partecipanti, RIT vs TAU. Il RIT è stato ben tollerato dagli adolescenti del gruppo di trattamento, ad eccezione di un adolescente che manifestava ripetutamente all'insegnate di voler terminare la sessione. Gli insegnanti hanno anche notato il divertimento generale loro e dei loro studenti. È stata misurata la stima dell'effetto di ICEN focalizzato individuale sulla ritenzione in trattamento. I risultati sono riportati in **Appendice A**. **ACCETTABILITA' PER GLI INSEGNANTI** Wong (Wong, 2013), RCT crossover, 33 bambini con autismo e 14 insegnanti, 3 gruppi: (1) Symbolic Play seguito da Joint Attention,	

	(2) Joint attention seguito da Symbolic Play, (3) lista d'attesa seguita da SP e JA. La valutazione dell'accettabilità dell'intervento da parte degli insegnanti, basata elementi relativi all'adesione al trattamento e alla competenza percepita nella sua implementazione, variava da 14 a 30 (punteggio max=30) con un punteggio medio di 25,96 (SD = 4,96). **Bibliografia** • Chang YC, Shire SY, Shih W, Gelfand C, Kasari C. Preschool Deployment of Evidence-Based Social Communication Intervention: JASPER in the Classroom. *J Autism Dev Disord*. 2016 Jun;46(6):2211-2223 • Goods KS, Ishijima E, Chang YC, Kasari C. Preschool based JASPER intervention in minimally verbal children with autism: pilot RCT. *J Autism Dev Dis*ord. 2013 May;43(5):1050-6 • Ingersoll B, Berger N, Carlsen D, Hamlin T. Improving social functioning and challenging behaviors in adolescents with ASD and significant ID: A randomized pilot feasibility trial of reciprocal imitation training in a residential setting. *Dev Neurorehabil*. 2017 May;20(4):236-246 • Ingersoll B. Pilot randomized controlled trial of Reciprocal Imitation Training for teaching elicited and spontaneous imitation to children with autism. *J Autism Dev Disord*. 2010 Sep;40(9):1154-60 • Kaale A, Smith L, Sponheim E. A randomized controlled trial of preschool-based joint attention intervention for children with autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012 Jan;53(1):97-105 • Kasari C, Freeman S, Paparella T. Joint attention and symbolic play in young children with autism: a randomized controlled intervention study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006 Jun;47(6):611-20 • Kasari C, Gulsrud AC, Wong C, Kwon S, Locke J. Randomized controlled caregiver mediated joint engagement intervention for toddlers with autism. *J Autism Dev Disord*. 2010 Sep;40(9):1045-56 • Landa RJ, Holman KC, O'Neill AH, Stuart EA. Intervention targeting development of socially synchronous engagement in toddlers with autism spectrum disorder: a randomized controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011 Jan;52(1):13-21 • Lawton K, Kasari C. Brief report: longitudinal improvements in the quality of joint attention in preschool children with autism. *J Autism Dev Disord*. 2012 Feb;42(2):307-12 • Manohar H, Kandasamy P, Chandrasekaran V, Rajkumar RP. Brief Parent-Mediated Intervention for Children with Autism Spectrum Disorder: A Feasibility Study from South India. *J Autism Dev Disord*. 2019 Aug;49(8):3146-3158 • Manohar H, Kandasamy P, Chandrasekaran V, Rajkumar RP. Brief Parent-Mediated Intervention for Children with	

	Autism Spectrum Disorder: A Feasibility Study from South India. *J Autism Dev Disord*. 2019 Aug;49(8):3146-3158 • Schertz HH, Odom SL, Baggett KM, Sideris JH. Mediating Parent Learning to Promote Social Communication for Toddlers with Autism: Effects from a Randomized Controlled Trial. *J Autism Dev Disord*. 2018 Mar;48(3):853-867 • Schertz HH, Odom SL, Baggett KM, Sideris JH. Mediating Parent Learning to Promote Social Communication for Toddlers with Autism: Effects from a Randomized Controlled Trial. *J Autism Dev Disord*. 2018 Mar;48(3):853-867 • Schertz, HH. Promoting joint attention in toddlers with autism: A parent-mediated developmental model. Dissertation Abstracts International Section A: Humanities and Social Sciences; 2006 • Schertz, Hannah H., Odom, Samuel L., Baggett, Kathleen M., Sideris, John H.. Effects of Joint Attention Mediated Learning for toddlers with autism spectrum disorders: An initial randomized controlled study. *Early childhood research quarterly*; 2013;28(2):249-258 • Shire SY, Gulsrud A, Kasari C. Increasing Responsive Parent-Child Interactions and Joint Engagement: Comparing the Influence of Parent-Mediated Intervention and Parent Psychoeducation. *J Autism Dev Disord*. 2016 May;46(5):1737-47 • Warreyn P, Roeyers H. See what I see, do as I do: promoting joint attention and imitation in preschoolers with autism spectrum disorder. *Autism*. 2014 Aug;18(6):658-71 • Wong CS. A play and joint attention intervention for teachers of young children with autism: a randomized controlled pilot study. *Autism*. 2013 May;17(3):340-57	

Fattibilità

E' fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non lo so	La valutazione effettuata con l'aggiornamento del marzo 2023 non ha identificato ulteriori informazioni rispetto a quanto già reperito dalla ricerca sistematica della letteratura condotta su CENTRAL, OVID/Medline, Embase, PsychINFO e Web of Science, aggiornata al 9 dicembre 2019 e senza limitazioni di anno o di disegno di studio. Erano stati intercettate 1434 citazioni. Delle 1232 citazioni rimaste dopo l'eliminazione dei duplicati, 59 studi sono stati valutati in full-text per cercare informazioni sulla fattibilità di ICEN focalizzato individuale. Abbiamo incluso 18 studi (Hall *et al.*, 2019; Penney e Schwartz, 2019; Ingersoll, 2010; Ingersoll *et al.*, 2017; Ingersoll, 2012; Chang *et al.*, 2016; Goods *et al.*, 2013; Ravindran *et al.*, 2019; Manohar *et al.*, 2019; Kaale *et*	

	al., 2012; Kasari *et al.*, 2010; Kasari *et al.*, 2006; Landa *et al.*, 2011; Lawton *et al.*, 2012; Schertz *et al.*, 2013; Schertz *et al.*, 2006; Wong, 2013; Malik *et al.*, 2016). **FATTIBILITA' DEL RIT** Hall e collaboratori (Hall *et al.*, 2019), nell'ambito di un progetto volto all'avvio rapido di servizi per ASD in un contesto rurale, valutava la fattibilità di (Fase 1) addestrare i genitori all'erogazione del RIT e (Fase 2) valutare la misura in cui i genitori possono addestrare altri genitori per implementare RIT. L'analisi qualitativa del collloquio con i genitori mostrava: · motivazione da parte delle famiglie nel peer-training · approccio positivo nei confronti di obiettivi, tecniche e principi del RIT · facilità nell'apprendimento e nell'implementazione del RIT, ritenuto quindi ideale per il contesto rurale. Tra le barriere all'implementazione e alla formazione, i genitori elencavano: · difficoltà a trovare bambini con cui potersi esercitare; · livello insufficiente di fiducia nell'utilizzo del RIT; · tempo limitato per impegnarsi nella formazione a causa dei bisogni significativi del proprio figlio, dei fattori di stress familiari e del lavoro a tempo pieno; · necessità di una supervisione per sentirsi a proprio agio con il RIT. Penney e Schwartz (Penney & Schwartz, 2019), 3 bambini con ASD e i relativi genitori, indagava se il coaching individualizzato influenza l'abilità dei genitori nell'implementare il RIT. Tra i risultati c'erano la buona fedeltà nell'implementazione (85-89%), la buona soddisfazione (media 4 su una scala da 1: per niente soddisfatto a 5: molto soddisfatto), e un'agevolezza nell'implementazione del RIT che non mutava dal pre- al post-intervento (media 3,3, scala da 1 a 5). Ingersoll e collaboratori (Ingersoll *et al.*, 2017), RCT 20 partecipanti, RIT vs TAU. Il protocollo di intervento originale, che prevedeva sessioni di 20 minuti, 5 giorni alla settimana, è stato modificato sulla base del feedback degli insegnanti, in quanto erano state evidenziate preoccupazioni circa l'agitazione e/o l'aggressività se le sessioni duravano 20 minuti; inoltre, anche i 5 giorni a settimana di implementazione non erano fattibili, date le visite a domicilio degli studenti e le altre responsabilità del personale. Così, il protocollo è stato modificato in modo che ogni adolescente ricevesse 2 sessioni di 10 minuti al giorno, 2-3 giorni alla settimana. Gli insegnanti hanno notato alcune difficoltà nell'uso del RIT con specifici studenti, così come l'implementazione di alcuni aspetti del protocollo di ricerca, in particolare per quanto riguarda la registrazione delle sessioni. La valutazione media della fedeltà dell'insegnante era del 91% (range: 90-100%) per il gruppo RIT e del 96% (range: 90-100%) per il gruppo di controllo. Tuttavia, alcuni insegnanti sono riusciti a	

	garantire una buona fedeltà di erogazione del RIT solo dopo diverse settimane. Ingersoll (Ingersoll, 2010; Ingersoll, 2012). RCT, 29 partecipanti, RIT vs TAU. La fedeltà dell'implementazione dell'intervento, erogato da assistenti di ricerca, era elevata in tutte le sessioni (media=4,7, range=3,3-5,0). Malik e collaboratori (Malik *et al.*, 2016), RCT, 14 partecipanti, RIT vs TAU. Per valutare il corretto utilizzo dei sei elementi del RIT (imitazione contingente, mappatura linguistica, modellazione, stimolo, lode, stimolazione, stimolazione) è stato utilizzato il RIT Fidelity Form, ed i punteggi espressi su scala Likert da 1 a 5 (punteggi più alti=maggiore correttezza). I risultati mostravano che ogni terapista ha ottenuto l'80% di implementazione corretta in tutte e tre le sessioni di pratica. Ai terapisti sono stati assegnati dei bambini solo quando la fedeltà è stata raggiunta nelle tre sessioni di pratica. **FATTIBILITA' DEL JASPER** Chang e collaboratori (Chang *et al.*, 2016), RCT, 66 partecipanti, JASPER vs WL. La misura di fedeltà, codificata a partire dalle interazioni insegnante-bambino di 10 minuti (TCX), valutava 7 componenti del trattamento JASPER (strategie di base, strutturazione dell'ambiente, seguire l'esempio del bambino; stabilire routine di gioco; espandere le routine di gioco; attenzione congiunta e richiesta di competenze; strategie linguistiche) con punteggi da 0 (implementazione scorretta o mancata) a 5 (implementazione accurata e adeguata). Questo studio suggeriva un'implementazione della strategia JASPER di alta qualità. Tutti gli insegnanti miglioravano nel tempo, e gli insegnanti del gruppo di intervento hanno dimostrato una migliore implementazione della strategia JASPER rispetto a quelli in lista d'attesa. Goods e collaboratori (Goods *et al.*, 2013), RCT, 15 partecipanti, JASPER vs TAU. Gli interventisti dello studio erano studenti laureati in psicologia dell'educazione, con esperienza nell'intervento con bambini con autismo. La fedeltà di implementazione dell'intervento, erogato da psicologi dell'educazione, era dell'88,3% (range 80-100%). Lawton e collaboratori (Lawton *et al.*, 2012), RCT, 16 partecipanti, JASPER vs WL. Gli insegnanti del braccio JASPER utilizzavano molte più strategie JASPER sia durante l'osservazione in classe ($p<0,001$) che durante l'interazione di gioco registrata, ($p<0,05$), rispetto agli insegnanti del braccio WL. **FATTIBILITA' DEGLI ALTRI INTERVENTI ICEN FOCALIZZATO INDIVIDUALE** Ravindran e collaboratori (Ravindran *et al.*, 2019), 12 partecipanti, esplorava la fattibilità dell'utilizzo di una piattaforma mobile di Realtà Virtuale (Floreo's Joint Attention Module). Non sono stati segnalati gravi effetti collaterali e nessun partecipante ha abbandonato lo studio a causa di effetti collaterali indesiderati. Il	

	95% dei partecipanti tollerava bene le cuffie, sembrava godere dell'utilizzo della piattaforma Floreo ed hanno segnalato l'intervento come prezioso. Manohar e collaboratori (Manohar *et al.*, 2019), RCT, 50 partecipanti, intervento basato sui principi dell'ICEN focalizzato vs TAU. L'adesione e la durata degli interventi, come riportato dai genitori, sono migliorate nel tempo con l'aumentare del comfort e la padronanza delle tecniche. Alcune famiglie riferivano di barriere nell'implementazione dell'intervento legate alle comorbidità (n=3), al disagio personale (n=2), alla mancanza di sostegno sociale (n=2), mentre nessuna riportava difficoltà nella comprensione delle componenti e delle tecniche di erogazione dell'intervento. Kaale e collaboratori (Kaale *et al.*, 2012): RCT, 61 partecipanti, JA + TAU vs TAU. Tra i 34 insegnanti dell'asilo, la fedeltà media valutata dai supervisori (principal investigator e consulenti) era dell'85% (range 58%-100%) per il tabletop e dell'83% (range 62%-100%) per il floor play. Un graduale miglioramento della fedeltà è stato osservato nel corso delle settimane. Kasari e collaboratori (Kasari *et al.*, 2006): RCT, 58 patecipanti, JA vs SP vs TAU. È stato valutato un insieme casuale di sedute per l'adesione dello sperimentatore al protocollo di intervento (n = 106 sedute). Tra i 5 interventisti, la fedeltà era del 92% per le sessioni su pavimento (range 79-100%) e del 95% per le sessioni su tavolo (range 86-100%). Kasari e collaboratori (Kasari *et al.*, 2010): RCT, 38 partecipanti, Joint Engagement vs WL. Sono state valutate, su una scala da 1 (molto male) a 5 (molto bene): · Qualità del coinvolgimento del caregiver (valutata dallo sperimentatore sulla base di fiducia, entusiasmo, comfort, qualità): media 4.5, range: 3,6-5; · Aderenza dei genitori al trattamento (self-reported, valutata in base a tempo, complessità, naturalezza, sforzo): media 4, range 2,7-5. · Competenza del genitore (self-reported, valutato sulla base di sicurezza e comfort): media 4.4, range 3.3-5. Landa e collaboratori (Landa *et al.*, 2011). RCT, 50 partecipanti, Interpersonal Synchrony (IS) + TAU vs TAU. Le istruzioni proprie dell'IS sono state erogate in maniera significativamente maggiore nel braccio IS (p da 0,047 a <0,001) rispetto al braccio TAU. Schertz e collaboratori (Schertz *et al.*, 2013, Schertz *et al.*, 2018), 2 RCT, rispettivamente 23 e 144 partecipanti, entrambi Joint Attention Mediated Learning (JAML) vs TAU. Nei due studi sono state utilizzate le stesse scale per misurare la fedeltà di implementazione dell'intervento, rispettivamente da parte del genitore e del coordinatore dell'intervento: · Parent Implementation Fidelity Checklist: fedeltà osservata 90% (Schertz *et al.*, 2013) e 93% (Schertz *et al.*, 2018) · Intervention Coordinator Implementation Fidelity Checklist: fedeltà osservata 89% (Schertz *et al.*, 2013) e 99% (Schertz *et al.*, 2018)	

	Wong (Wong, 2013), RCT crossover, 33 bambini con autismo e 14 insegnanti, 3 gruppi: (1) Symbolic Play seguito da Joint Attention, (2) Joint attention seguito da Symbolic Play, (3) lista d'attesa seguita da SP e JA. La fedeltà al trattamento è cresciuta nel tempo in ogni classe, dal 51% iniziale al 75% finale. Gli item su cui si basava questa valutazione erano sei: (1) creare occasioni per JA-SP, (2) insegnare direttamente JA-SP, (3) sollecitare JA-SP, (4) usare una "gerarchia di sollecitazioni (prompt) minime" per sollecitare JA-SP, (5) modellare JA-SP, e (6) rispondere a/rafforzare JA-SP. **Bibliografia** • Manohar H, Kandasamy P, Chandrasekaran V, Rajkumar RP. Brief Parent-Mediated Intervention for Children with Autism Spectrum Disorder: A Feasibility Study from South India. *J Autism Dev Disord*. 2019 Aug;49(8):3146-3158 • Chang YC, Shire SY, Shih W, Gelfand C, Kasari C. Preschool Deployment of Evidence-Based Social Communication Intervention: JASPER in the Classroom. *J Autism Dev Disord*. 2016 Jun;46(6):2211-2223 • Goods KS, Ishijima E, Chang YC, Kasari C. Preschool based JASPER intervention in minimally verbal children with autism: pilot RCT. *J Autism Dev Disord*. 2013 May;43(5):1050-6 • Hall TA, Mastel S, Nickel R, Wainer A. Parents training parents: Lessons learned from a study of reciprocal imitation training in young children with autism spectrum disorder. *Autism*. 2019 Aug;23(6):1601-1606 • Ingersoll B, Berger N, Carlsen D, Hamlin T. Improving social functioning and challenging behaviors in adolescents with ASD and significant ID: A randomized pilot feasibility trial of reciprocal imitation training in a residential setting. *Dev Neurorehabil*. 2017 May;20(4):236-246 • Ingersoll, B., Berger, N., Carlsen, D., & Hamlin, T. (2017). Improving social functioning and challenging behaviors in adolescents with ASD and significant ID: A randomized pilot feasibility trial of reciprocal imitation training in a residential setting. *Developmental neurorehabilitation*, 20(4), 236–246 • Ingersoll B. Brief report: effect of a focused imitation intervention on social functioning in children with autism. *J Autism Dev Disord*. 2012 Aug;42(8):1768-73 • Ingersoll B. Pilot randomized controlled trial of Reciprocal Imitation Training for teaching elicited and spontaneous imitation to children with autism. *J Autism Dev Disord*. 2010 Sep;40(9):1154-60 • Kaale A, Smith L, Sponheim E. A randomized controlled trial of preschool-based joint attention intervention for children with autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012 Jan;53(1):97-105	

	• Kasari C, Freeman S, Paparella T. Joint attention and symbolic play in young children with autism: a randomized controlled intervention study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006 Jun;47(6):611-20. • Kasari C, Gulsrud AC, Wong C, Kwon S, Locke J. Randomized controlled caregiver mediated joint engagement intervention for toddlers with autism. *J Autism Dev Disord*. 2010 Sep;40(9):1045-56 • Kasari, C., Freeman, S., & Paparella, T. Joint attention and symbolic play in young children with autism: a randomized controlled intervention study. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 2006; 47(6), 611–620 • Landa RJ, Holman KC, O'Neill AH, Stuart EA. Intervention targeting development of socially synchronous engagement in toddlers with autism spectrum disorder: a randomized controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011 Jan;52(1):13-21 • Lawton K, Kasari C. Brief report: longitudinal improvements in the quality of joint attention in preschool children with autism. *J Autism Dev Disord*. 2012 Feb;42(2):307-12 • Malik S. THE EFFECTS OF RECIPROCAL IMITATION TRAINING ON BEHAVIOUR AND BRAIN ACTIVITY INCHILDREN WITH AUTISM (dissertation on the internet). University of Birmingham School of Psychology; 2016. • Penney A, Schwartz I. Effects of coaching on the fidelity of parent implementation of reciprocal imitation training. *Autism*. 2019 Aug;23(6):1497-1507 • Schertz, Hannah H., Odom, Samuel L., Baggett, Kathleen M., Sideris, John H. Effects of Joint Attention Mediated Learning for toddlers with autism spectrum disorders: An initial randomized controlled study. *Early childhood research quarterly*; 2013;28(2):249-258 • Schertz, H.H. Promoting joint attention in toddlers with autism: A parent-mediated developmental model. Dissertation Abstracts International Section A: Humanities and Social Sciences; 2006 • Ravindran V, Osgood M, Sazawal V, Solorzano R, Turnacioglu S. Virtual Reality Support for Joint Attention Using the Floreo Joint Attention Module: Usability and Feasibility Pilot Study. *JMIR Pediatr Parent*. 2019 Sep 30;2(2):e14429 • Wong CS. A play and joint attention intervention for teachers of young children with autism: a randomized controlled pilot study. *Autism*. 2013 May;17(3):340-57	

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	**Moderati**	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	**Irrilevanti**		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	**Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità**	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	**Costi moderati**	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	**Probabilmente aumenta l'equità**	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto	**Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento**	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

APPENDICE A

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	Rischio con ICEN focalizzato individuale			
Comunicazione, interazione sociale - varie scale, clinician rated valutato con: Matson Evaluation of Social Skills for Individuals with Severe Retardation (MESSIER), Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile - CSBSDP, VABS communication follow up: medio 26 settimane	La media comunicazione, interazione sociale - varie scale, clinician rated era **0** SD	SMD **0.42 maggiore** (0 maggiore a 0.84 maggiore)	-	90 (3 RCT)[1,2,3]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b]
Comportamento valutato con: Aberrant Behaviour Checklist-Residential - ABC-R follow up: medio 22 settimane	La media comportamento era **0**	SMD **0.91 inferiore** (1.87 inferiore a 0,05 maggiore)	-	19 (1 RCT)[3]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[b,c]
Intenzionalità Comunicativa - Synth valutato con: Early Social-Communication Scales (ESCS), Initiating Behavioral requests, Joint attention & shared positive affect & Utterance, TCX-behavioral requests, Classroom observation - Initiating requesting IBR.	La media intenzionalità Comunicativa - Synth era **0**	SMD **0,19 maggiore** (0,17 inferiore a 0.56 maggiore)	-	129 (3 RCT)[4,5,6]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[d,e]

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	Rischio con ICEN focalizzato individuale			
follow up: medio 9 settimane					
Cognizione - Synth valutato con: Mullen Scales of Early Learning (MSEL) - nonverbal mental age, MSEL nonverbal cognition, Reynell Developmental Language Scales - Developmental Quotient follow up: medio 39 settimane	La media cognizione - Synth era **0**	SMD **0.44 maggiore** (0.03 maggiore a 0.85 maggiore)	-	101 (2 RCT)[2,6]	⊕⊕◯◯ BASSA[f,g]
Attenzione condivisa iniziale e totale - Synth valutato con: Early Social-Communication Scales - ESCS - Initiating Joint attention, Short Play and Communication Evaluation - SPACE - Joint attention, TCX - Joint attention, Class Observation - Initial Joint Attention, CSBSDP - Initial Joint Attention, follow up: medio 14 settimane	La media attenzione condivisa iniziale e totale - Synth era **0**	SMD **0.57 maggiore** (0.41 maggiore a 0.74 maggiore)	-	601 (11 RCT)[1,10,11,12,2,4,5,6,7,8,9]	⊕⊕⊕◯ MODERATA[h]
Risposta all'attenzione condivisa valutato con: Early Social-Communication Scales - ESCS - responds Joint	La media risposta all'attenzione condivisa era **0**	SMD **0.99 maggiore** (0.7 maggiore a 1.28 maggiore)	-	212 (3 RCT)[1,6,8]	⊕⊕◯◯ BASSA[f,g]

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	Rischio con ICEN focalizzato individuale			
Attention, Responding Joint Attention - Precursors of Joint Attention Measure Video Coding system follow up: medio 23 settimane					
Stress genitori valutato con: Family Interview for Stress and Coping - FISC follow up: medio 12 settimane	La media stress genitori era **0** SD	SMD **0.26 SD inferiore** (0.82 inferiore a 0.3 maggiore)	-	50 (1 RCT)[13]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[i,j]
Imitazione - Synth valutato con: Unstructured Imitation Assessment - UIA - Spontaneous imitation, Motor Imitation Scale - MIS, CSBSDP - Socially Engaged Imitation, Total Imitation (Observation) follow up: medio 18 settimane	La media imitazione - Synth era **0**	SMD **0.52 maggiore** (0.03 maggiore a 1.02 maggiore)	-	122 (4 RCT)[14,2,3,7]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[k,l]
Linguaggio espressivo valutato con: Reynell Developmental Language Scales - Expressive language, Mullen Scales of Early Learning - Expressive language follow up: medio 18,5 settimane	La media linguaggio espressivo era **0**	SMD **0.28 maggiore** (0.07 inferiore a 0.63 maggiore)	-	140 (4 RCT)[1,2,4,6]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[d,e]
Linguaggio recettivo valutato con: Reynell Developmental Language Scales -	La media linguaggio recettivo era **0**	SMD **0.38 maggiore** (0.05 inferiore	-	92 (3 RCT)[1,4,6]	⊕◯◯◯

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	Rischio con ICEN focalizzato individuale			
Expressive language, Mullen Scales of Early Learning - Expressive language follow up: 14,5 settimane		a 0.82 maggiore)			MOLTO BASSA[b,d]
Ritenzione in trattamento valutato con: Numero di partecipanti rimasti in trattamento follow up: medio 12,8 settimane	Popolazione in studio		**RR 0.96** (0.93 a 1.00)	749 (14 RCT)[10,11,12,13,14,15,2,3,4,5,6,7,8,9]	⊕⊕⊕◯ MODERATA[m]
	962 per 1.000	**924 per 1.000** (895 a 962)			

* **Il rischio nel gruppo di intervento** (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e **sull'effetto relativo** dell'intervento (e il suo IC al 95 %).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE Working Group
Qualità Alta: Siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato
Qualità Moderata: Siamo moderatamente fiduciosi nella stima effetto: l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso
Qualità Bassa: la nostra fiducia nella stima effetto è limitata: l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato
Qualità Molto Bassa : Abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto: l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per rischio di distorsione serio di detection bias in uno studio e per rischio di distorsione non chiaro di selection bias e performance bias in tutti gli studi.
b. Abbassato di due livelli per intervallo ampio che include il non effetto e per la numerosità della popolazione in studio molto bassa (<100)
c. Abbassato di un livello per rischio di distorsione serio di detection bias in uno studio e per rischio di distorsione non chiaro di selection bias e performance bias.
d. Abbassato di un livello per rischio di distorsione serio di attrition bias in uno studio e per rischio di distorsione non chiaro di selection bias e performance bias in tutti gli studi.

e. Abbassato di due livelli per intervallo ampio che include effetti indesiderabili e per la bassa numerosità della popolazione in studio bassa (<400)
f. Abbassato di un livello per rischio di distorsione non chiaro per selection bias e performance bias
g. Abbassato di un livello per bassa numerosità della popolazione analizzata (<400).
h. Abbassato di un livello per rischio serio di distorsione per attrition bias in due studi e performance bias in uno studio, e rischio di distorsione non chiaro per selection bias e performance bias in tutti gli studi
i. Abbassato di un livello per rischio di distorsione alto per detection bias e rischio non chiaro per selection e performance bias.
j. Abbassato di due livelli per intervallo ampio che include effetti indesiderabili e per la numerosità della popolazione in studio molto bassa (<100)
k. Abbassato di due livelli per rischio di distorsione alto in uno studio per selection bias, in uno studio per detection bias, e in uno studio per attrition bias. Rischio di distorsione non chiaro per selection e performance bias in tutti gli studi.
l. Abbassato di un livello per intervallo di confidenza ampio e per popolazione in studio bassa (<400)
m. Abbassato di due livelli per rischio di distorsione alto in due studi per detection bias, in uno studio per selection bias, in due studi per attrition bias e in uno studio per reporting bias. Rischio di distorsione non chiaro per selection e performance bias in tutti gli studi.

Bibliografia

1. Schertz HH, Odom SL, Baggett KM, Sideris JH. Effects of Joint Attention Mediated Learning for toddlers with autism spectrum disorders: An initial randomized controlled study. *Early Childhood Research Quarterly* 2013;28(2): 249-258
2. Landa RJ, Holman KC, O'Neill AH, Stuart EA. Intervention targeting development of socially synchronous engagement in toddlers with autism spectrum disorder: a randomized controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011 Jan;52(1):13-21
3. Ingersoll B, Berger N, Carlsen D, Hamlin T. Improving social functioning and challenging behaviors in adolescents with ASD and significant ID: A randomized pilot feasibility trial of reciprocal imitation training in a residential setting. *Dev Neurorehabil*. 2017 May;20(4):236-246
4. Goods KS, Ishijima E, Chang YC, Kasari C. Preschool based JASPER intervention in minimally verbal children with autism: pilot RCT. *J Autism Dev Disord*. 2013 May;43(5):1050-6
5. Chang YC, Shire SY, Shih W, Gelfand C, Kasari C. Preschool Deployment of Evidence-Based Social Communication Intervention: JASPER in the Classroom. *J Autism Dev Disord*. 2016 Jun;46(6):2211-2223
6. Kasari C, Freeman S, Paparella T. Joint attention and symbolic play in young children with autism: a randomized controlled intervention study. *J Child Psychol*

Psychiatry. 2006 Jun;47(6):611-20.x. Erratum in: J Child Psychol Psychiatry. 2007 May;48(5):523

7. Warreyn P, Roeyers H. See what I see, do as I do: promoting joint attention and imitation in preschoolers with autism spectrum disorder. *Autism*. 2014 Aug;18(6):658-71
8. Schertz HH, Odom SL, Baggett KM, Sideris JH. Mediating Parent Learning to Promote Social Communication for Toddlers with Autism: Effects from a Randomized Controlled Trial. *J Autism Dev Disord*. 2018 Mar;48(3):853-867
9. Lawton K, Kasari C. Teacher-implemented joint attention intervention: pilot randomized controlled study for preschoolers with autism. *J Consult Clin Psychol*. 2012 Aug;80(4):687-93
10. Kasari C, Gulsrud AC, Wong C, Kwon S, Locke J. Randomized controlled caregiver mediated joint engagement intervention for toddlers with autism. *J Autism Dev Disord*. 2010 Sep;40(9):1045-56
11. Kaale A, Smith L, Sponheim E. A randomized controlled trial of preschool-based joint attention intervention for children with autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012 Jan;53(1):97-105
12. Shire SY, Chang YC, Shih W, Bracaglia S, Kodjoe M, Kasari C. Hybrid implementation model of community-partnered early intervention for toddlers with autism: a randomized trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2017 May;58(5):612-622
13. Manohar H, Kandasamy P, Chandrasekaran V, Rajkumar RP. Brief Parent-Mediated Intervention for Children with Autism Spectrum Disorder: A Feasibility Study from South India. *J Autism Dev Disord*. 2019 Aug;49(8):3146-3158
14. Ingersoll B. Brief report: effect of a focused imitation intervention on social functioning in children with autism. *J Autism Dev Disord*. 2012 Aug;42(8):1768-73
15. Wong CS. A play and joint attention intervention for teachers of young children with autism: a randomized controlled pilot study. *Autism*. 2013 May;17(3):340-57

APPENDICE B

ANALISI DI SOTTOGRUPPO

Capacità linguistiche

Uno studio (Goods *et al.*, 2013) includeva solo bambini "minimally verbal" (che utilizzavano meno di dieci parole spontanee, funzionali e comunicative per parlare con i genitori e gli insegnanti). Gli studi rimanenti non valutavano le capacità linguistiche per l'inclusione dei partecipanti. Di seguito le analisi di sottogruppo per le capacità linguistiche:

Intenzionalità comunicativa:

Minimally verbal: SMD 0.94 (IC 95% -0.42, 2.31) (1 studio, 15 partecipanti)
Qualsiasi capacità linguistica: SMD 0,14 (IC 95% -0.24, 0.51) (2 studi, 118 partecipanti)

Attenzione condivisa iniziale e totale:

Minimally verbal: SMD 0.39 (IC 95% -0.82, 1.60) (1 studio, 15 partecipanti)
Qualsiasi capacità linguistica: SMD 0.57 (IC 95% 0.41, 0.74) (10 studi, 590 partecipanti)

Linguaggio espressivo:

Minimally verbal: SMD 0.59 (IC 95% -0.64, 1.81) (1 studio, 15 partecipanti)
Qualsiasi capacità linguistica: SMD 0.25 (IC 95% -0,11, 0.61) (3 studim, 129 partecipanti)

Linguaggio recettivo:

Minimally verbal: SMD 0,08 (IC 95% -1.11, 1.27) (1 studio, 15 partecipanti)
Qualsiasi capacità linguistica: SDM 0.43 (IC 95% -0,04, 0.90) (2 studi, 81 partecipanti)

Ritenzione in trattamento:

Minimally verbal: SMD 0.95 (IC 95% 0.51, 1.76) (1 studio, 15 partecipanti)
Qualsiasi capacità linguistica: SMD 0.96 (IC 95% 0.93, 1.00) (13 studi, 734 partecipanti)

Età e capacità cognitive

Uno studio (Ingersoll *et al.*, 2017) includeva solo adolescenti (età 13-20 anni) con deficit cognitivo grave (QI medio: 48). Gli studi rimanenti non valutavano le capacità cognitive per l'inclusione dei partecipanti, mentre i partecipanti erano bambini in età scolare o pre-scolare (< 7 anni).
Di seguito le analisi di sottogruppo per l'età e le capacità cognitive (i due sottogruppi coincidono):

Comunicazione, interazione sociale:

Adolescenti, deficit cognitivo grave: SMD 0.98 (IC 95% 0,02, 1.95) (1 studio, 19 partecipanti)
Bambini, qualsiasi capacità cognitiva: SMD 0.29 (IC 95% -0,18, 0.75) (2 studi, 71 partecipanti)

Comportamento:

Dati disponibili solo per adolescenti con deficit cognitivo grave: SMD -0.91 (IC 95% -1.87, 0,05) (1 studio, 19 partecipanti)

Imitazione:

Adolescenti, deficit cognitivo grave: SMD 0.51 (IC 95% -0.43, 1.46) (1 studio, 19 partecipanti)
Bambini, qualsiasi capacità cognitiva: SMD 0.56 (IC 95% -0,10, 1.22) (3 studi, 105 partecipanti)

Ritenzione in trattamento:

Adolescenti, deficit cognitivo grave: SMD 1.11 (IC 95% 0.85, 1.44) (1 studio, 19 partecipanti)
Bambini, qualsiasi capacità cognitiva: SMD 0.96 (IC 95% 0.93, 0.99) (13 studi, 729 partecipanti).

Non è stato possibile effettuare analisi di sottogruppo per la seguente variabile: Genere (tutti gli studi includono sia maschi che femmine in simili proporzioni e non riportano dati separati per genere).

Tabella GRADE delle evidenze

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	INEC focalizzato individuale	nessun intervento o treatment as usual	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	Qualità	Importanza
Comunicazione, interazione sociale - varie scale, clinician rated (follow up: medio 26 settimane; valutato con: Matson Evaluation of Social Skills for Individuals with Severe Retardation (MESSIER), Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile - CSBSDP, VABS communication)												
3 [1,2,3]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	molto serio [b]	nessuno	45	45	-	SMD **0.42 SD maggiore** (0 a 0.84 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Comportamento (follow up: medio 22 settimane; valutato con: Aberrant Behaviour Checklist-Residential - ABC-R)												
1 [3]	studi randomizzati	serio [c]	non importante	non importante	molto serio [b]	nessuno	10	9	-	SMD **0.91 inferiore** (1.87 inferiore a 0,05 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Intenzionalità Comunicativa - Synth (follow up: medio 9 settimane; valutato con: Early Social-Communication Scales (ESCS), Initiating Behavioral requests, Joint attention & shared positive affect & Utterance, TCX- behavioral requests, Classroom observation - Initiating requesting IBR.)												
3 [4,5,6]	studi randomizzati	serio [d]	non importante	non importante	molto serio [e]	nessuno	79	50	-	SMD **0,19 maggiore** (0,17 inferiore a 0.56 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Cognizione - Synth (follow up: medio 39 settimane; valutato con: Mullen Scales of Early Learning (MSEL) - nonverbal mental age, MSEL nonverbal cognition, Reynell Developmental Language Scales - Developmental Quotient)												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	INEC focalizzato individuale	nessun intervento o treatment as usual	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
2 [2,6]	studi randomizzati	serio [f]	non importante	non importante	serio [g]	nessuno	61	40	-	SMD **0.44 maggiore** (0,03 maggiore a 0.85 maggiore)	⊕⊕◯◯ BASSA	CRITICO

Attenzione condivisa iniziale e totale - Synth (follow up: medio 14 settimane; valutato con: Early Social-Communication Scales - ESCS - Initiating Joint attention, Short Play and Communication Evaluation - SPACE - Joint attention, TCX - Joint attention, Class Observation - Initial Joint Attention, CSBSDP - Initial Joint Attention,)

11 [1,2,4,5,6,7,8,9,10,11,12]	studi randomizzati	serio [h]	non importante	non importante	non importante	nessuno	318	283	-	SMD **0.57 maggiore** (0.41 maggiore a 0.74 maggiore)	⊕⊕⊕◯ MODERATA	CRITICO

Risposta all'attenzione condivisa (follow up: medio 23 settimane; valutato con: Early Social-Communication Scales - ESCS - responds Joint Attention, Responding Joint Attention - Precursors of Joint Attention Measure Video Coding system)

3 [1,6,8]	studi randomizzati	serio [f]	non importante	non importante	serio [g]	nessuno	116	96	-	SMD **0.99 maggiore** (0.7 maggiore a 1.28 maggiore)	⊕⊕◯◯ BASSA	CRITICO

Stress genitori (follow up: medio 12 settimane; valutato con: Family Interview for Stress and Coping - FISC)

1 [13]	studi randomizzati	serio [i]	non importante	non importante	molto serio [j]	nessuno	26	24	-	SMD **0.26 SD inferiore** (0.82 inferiore a 0.3 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO

Imitazione - Synth (follow up: medio 18 settimane; valutato con: Unstructured Imitation Assessment - UIA - Spontaneous imitation, Motor Imitation Scale - MIS, CSBSDP - Socially Engaged Imitation, Total Imitation (Observation))

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	INEC focalizzato individuale	nessun intervento o treatment as usual	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	Qualità	Importanza
4 [2,3,7,14]	studi randomizzati	molto serio [k]	non importante	non importante	serio [l]	nessuno	62	60	-	SMD **0.52 maggiore** (0,03 maggiore a 1.02 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Linguaggio espressivo (follow up: medio 18,5 settimane; valutato con: Reynell Developmental Language Scales - Expressive language, Mullen Scales of Early Learning - Expressive language)												
4 [1,2,4,6]	studi randomizzati	serio [d]	non importante	non importante	molto serio [e]	nessuno	81	59	-	SMD **0.28 maggiore** (0,07 inferiore a 0.63 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Linguaggio recettivo (follow up: 14,5 settimane; valutato con: Reynell Developmental Language Scales - Expressive language, Mullen Scales of Early Learning - Expressive language)												
3 [1,4,6]	studi randomizzati	serio [d]	non importante	non importante	molto serio [b]	nessuno	57	35	-	SMD **0.38 maggiore** (0,05 inferiore a 0.82 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Ritenzione in trattamento (follow up: medio 12,8 settimane; valutato con: Numero di partecipanti rimasti in trattamento)												
14 [2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15]	studi randomizzati	serio [m]	non importante	non importante	non importante	nessuno	371/403 (92.1%)	333/346 (96.2%)	RR 0.96 (0.93 a 1.00)	**38 meno per 1.000** (da 67 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕◯ MODERATA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per rischio di distorsione serio di detection bias in uno studio e per rischio di distorsione non chiaro di selection bias e performance bias in tutti gli studi.
b. Abbassato di due livelli per intervallo ampio che include il non effetto e per la numerosità della popolazione in studio molto bassa (<100)
c. Abbassato di un livello per rischio di distorsione serio di detection bias in uno studio e per rischio di distorsione non chiaro di selection bias e performance bias.
d. Abbassato di un livello per rischio di distorsione serio di attrition bias in uno studio e per rischio di distorsione non chiaro di selection bias e performance bias in tutti gli studi.
e. Abbassato di due livelli per intervallo ampio che include effetti indesiderabili e per la bassa numerosità della popolazione in studio bassa (<400)
f. Abbassato di un livello per rischio di distorsione non chiaro per selection bias e performance bias
g. Abbassato di un livello per bassa numerosità della popolazione analizzata (<400).
h. Abbassato di un livello per rischio serio di distorsione per attrition bias in due studi e performance bias in uno studio, e rischio di distorsione non chiaro per selection bias e performance bias in tutti gli studi
i. Abbassato di un livello per rischio di distorsione alto per detection bias e rischio non chiaro per selection e performance bias.
j. Abbassato di due livelli per intervallo ampio che include effetti indesiderabili e per la numerosità della popolazione in studio molto bassa (<100)
k. Abbassato di due livelli per rischio di distorsione alto in uno studio per selection bias, in uno studio per detection bias, e in uno studio per attrition bias. Rischio di distorsione non chiaro per selection e performance bias in tutti gli studi.
l. Abbassato di un livello per intervallo di confidenza ampio e per popolazione in studio bassa (<400)
m. Abbassato di due livelli per rischio di distorsione alto in due studi per detection bias, in uno studio per selection bias, in due studi per attrition bias e in uno studio per reporting bias. Rischio di distorsione non chiaro per selection e performance bias in tutti gli studi.

Bibliografia

1. Schertz HH, Odom SL, Baggett KM, Sideris JH. Effects of Joint Attention Mediated Learning for toddlers with autism spectrum disorders: An initial randomized controlled study. *Early Childhood Research Quarterly* 2013;28(2): 249-258
2. Landa RJ, Holman KC, O'Neill AH, Stuart EA. Intervention targeting development of socially synchronous engagement in toddlers with autism spectrum disorder: a randomized controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011 Jan;52(1):13-21
3. Ingersoll B, Berger N, Carlsen D, Hamlin T. Improving social functioning and challenging behaviors in adolescents with ASD and significant ID: A randomized pilot

feasibility trial of reciprocal imitation training in a residential setting. *Dev Neurorehabil*. 2017 May;20(4):236-246
4. Goods KS, Ishijima E, Chang YC, Kasari C. Preschool based JASPER intervention in minimally verbal children with autism: pilot RCT. *J Autism Dev Disord*. 2013 May;43(5):1050-6
5. Chang YC, Shire SY, Shih W, Gelfand C, Kasari C. Preschool Deployment of Evidence-Based Social Communication Intervention: JASPER in the Classroom. *J Autism Dev Disord*. 2016 Jun;46(6):2211-2223
6. Kasari C, Freeman S, Paparella T. Joint attention and symbolic play in young children with autism: a randomized controlled intervention study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006 Jun;47(6):611-20. Erratum in: J Child Psychol Psychiatry. 2007 May;48(5):523.
7. Warreyn P, Roeyers H. See what I see, do as I do: promoting joint attention and imitation in preschoolers with autism spectrum disorder. *Autism*. 2014 Aug;18(6):658-71
8. Schertz HH, Odom SL, Baggett KM, Sideris JH. Mediating Parent Learning to Promote Social Communication for Toddlers with Autism: Effects from a Randomized Controlled Trial. *J Autism Dev Disord*. 2018 Mar;48(3):853-867
9. Lawton K, Kasari C. Teacher-implemented joint attention intervention: pilot randomized controlled study for preschoolers with autism. *J Consult Clin Psychol*. 2012 Aug;80(4):687-93
10. Kasari C, Gulsrud AC, Wong C, Kwon S, Locke J. Randomized controlled caregiver mediated joint engagement intervention for toddlers with autism. *J Autism Dev Disord*. 2010 Sep;40(9):1045-56
11. Kaale A, Smith L, Sponheim E. A randomized controlled trial of preschool-based joint attention intervention for children with autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012 Jan;53(1):97-105
12. Shire SY, Chang YC, Shih W, Bracaglia S, Kodjoe M, Kasari C. Hybrid implementation model of community-partnered early intervention for toddlers with autism: a randomized trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2017 May;58(5):612-622
13. Manohar H, Kandasamy P, Chandrasekaran V, Rajkumar RP. Brief Parent-Mediated Intervention for Children with Autism Spectrum Disorder: A Feasibility Study from South India. *J Autism Dev Disord*. 2019 Aug;49(8):3146-3158
14. Ingersoll B. Brief report: effect of a focused imitation intervention on social functioning in children with autism. *J Autism Dev Disord*. 2012 Aug;42(8):1768-73
15. Wong CS. A play and joint attention intervention for teachers of young children with autism: a randomized controlled pilot study. *Autism*. 2013 May;17(3):340-57

FOREST PLOT

Comunicazione, interazione sociale

Study or Subgroup	INEC focalizzato Mean	SD	Total	TAU o nessun intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.1.2 RIT								
Ingersoll 2016	157.8	19.01	10	138.11	19.21	9	19.0%	0.98 [0.02, 1.95]
Subtotal (95% CI)			**10**			**9**	**19.0%**	**0.98 [0.02, 1.95]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 2.00 (P = 0.05)								
1.1.3 Combinazione JA, SP e/o RIT								
Landa 2011	6.87	7.55	24	5.33	6.64	24	55.2%	0.21 [-0.35, 0.78]
Schertz 2013	75.9	13.51	11	68.08	19.77	12	25.8%	0.44 [-0.39, 1.27]
Subtotal (95% CI)			**35**			**36**	**81.0%**	**0.29 [-0.18, 0.75]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.20, df = 1 (P = 0.66); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 1.20 (P = 0.23)								
Total (95% CI)			**45**			**45**	**100.0%**	**0.42 [-0.00, 0.84]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.82, df = 2 (P = 0.40); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 1.95 (P = 0.05)								
Test for subgroup differences: Chi² = 1.63, df = 1 (P = 0.20), I² = 38.5%								

Comportamento

Study or Subgroup	INEC focalizzato Mean	SD	Total	TAU o nessun intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.2.1 RIT								
Ingersoll 2016	37.5	17.17	10	56.11	21.94	9	100.0%	-0.91 [-1.87, 0.05]
Subtotal (95% CI)			**10**			**9**	**100.0%**	**-0.91 [-1.87, 0.05]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 1.86 (P = 0.06)								
Total (95% CI)			**10**			**9**	**100.0%**	**-0.91 [-1.87, 0.05]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 1.86 (P = 0.06)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Intenzionalità comunicativa

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Chang 2016	0.1856	0.2503	54.8%	0.19 [-0.30, 0.68]
Goods 2013	0.9423	0.6956	7.1%	0.94 [-0.42, 2.31]
Kasari 2006	0.0655	0.3005	38.1%	0.07 [-0.52, 0.65]
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.19 [-0.17, 0.56]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.34, df = 2 (P = 0.51); I² = 0%				
Test for overall effect: Z = 1.04 (P = 0.30)				

Cognizione

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Kasari 2006	0.5849	0.3028	47.8%	0.58 [-0.01, 1.18]
Landa 2011	0.3152	0.2898	52.2%	0.32 [-0.25, 0.88]
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.44 [0.03, 0.85]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.41, df = 1 (P = 0.52); I² = 0%				
Test for overall effect: Z = 2.12 (P = 0.03)				

Attenzione condivisa iniziale e totale

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Chang 2016	0.502	0.2523	11.1%	0.50 [0.01, 1.00]
Goods 2013	0.3911	0.6165	1.9%	0.39 [-0.82, 1.60]
Kaale 2012	0.3022	0.2602	10.4%	0.30 [-0.21, 0.81]
Kasari 2006	0.43	0.2902	8.4%	0.43 [-0.14, 1.00]
Kasari 2010	0.8687	0.3355	6.3%	0.87 [0.21, 1.53]
Landa 2011	0.3122	0.2898	8.4%	0.31 [-0.26, 0.88]
Lawton 2012	1.199	0.5768	2.1%	1.20 [0.07, 2.33]
Schertz 2013	1.045	0.4461	3.5%	1.04 [0.17, 1.92]
Schertz 2018	0.454	0.1756	22.8%	0.45 [0.11, 0.80]
Shire 2016	0.7416	0.1913	19.3%	0.74 [0.37, 1.12]
Warreyn 2014	0.8762	0.3453	5.9%	0.88 [0.20, 1.55]
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.57 [0.41, 0.74]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 7.38, df = 10 (P = 0.69); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 6.81 (P < 0.00001)

Attenzione condivisa-risposta

Study or Subgroup	INEC focalizzato Mean	SD	Total	TAU o nessun intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Kasari 2006	14.35	6.62	41	9.35	6	17	25.3%	0.76 [0.18, 1.35]
Schertz 2013	6.29	5.53	11	0.58	0.68	12	9.8%	1.43 [0.49, 2.37]
Schertz 2018	3	2.72	64	0.89	1.16	67	64.9%	1.01 [0.65, 1.38]
Total (95% CI)			**116**			**96**	**100.0%**	**0.99 [0.70, 1.28]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.44, df = 2 (P = 0.49); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 6.61 (P < 0.00001)

Stress genitori

Study or Subgroup	INEC focalizzato Mean	SD	Total	TAU o nessun intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.12.1 Combinazione JA, SP e/o RIT								
Manohar 2019	10.65	6.2	26	12.29	6.19	24	100.0%	-0.26 [-0.82, 0.30]
Subtotal (95% CI)			**26**			**24**	**100.0%**	**-0.26 [-0.82, 0.30]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.92 (P = 0.36)

Total (95% CI)			**26**			**24**	**100.0%**	**-0.26 [-0.82, 0.30]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.92 (P = 0.36)
Test for subgroup differences: Not applicable

Esito: Imitazione

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Ingersoll 2010	1.45	0.4986	18.1%	1.45 [0.47, 2.43]
Ingersoll 2016	0.5143	0.4816	19.0%	0.51 [-0.43, 1.46]
Landa 2011	0.1489	0.2897	33.7%	0.15 [-0.42, 0.72]
Warreyn 2014	0.3819	0.3356	29.3%	0.38 [-0.28, 1.04]
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.52 [0.03, 1.02]**

Heterogeneity: Tau² = 0.11; Chi² = 5.16, df = 3 (P = 0.16); I² = 42%
Test for overall effect: Z = 2.06 (P = 0.04)

Linguaggio espressivo

Study or Subgroup	INEC focalizzato Mean	SD	Total	TAU o nessun intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.16.1 Combinazione JA, SP, e/o RIT								
Kasari 2006	23.42	7.63	41	21.18	9.11	17	37.2%	0.27 [-0.29, 0.84]
Landa 2011	34.08	14.59	24	31.92	13.67	24	37.4%	0.15 [-0.42, 0.72]
Schertz 2013	33.27	15.79	11	27.17	11.21	12	17.4%	0.43 [-0.40, 1.26]
Subtotal (95% CI)			**76**			**53**	**92.0%**	**0.25 [-0.11, 0.61]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.31, df = 2 (P = 0.86); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 1.38 (P = 0.17)								
1.16.2 JASPER								
Goods 2013	14.25	5.36	5	11.95	0.16	6	8.0%	0.59 [-0.64, 1.81]
Subtotal (95% CI)			**5**			**6**	**8.0%**	**0.59 [-0.64, 1.81]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.94 (P = 0.35)								
Total (95% CI)			**81**			**59**	**100.0%**	**0.28 [-0.07, 0.63]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.57, df = 3 (P = 0.90); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 1.59 (P = 0.11)								
Test for subgroup differences: Chi² = 0.26, df = 1 (P = 0.61), I² = 0%								

Linguaggio recettivo

Study or Subgroup	INEC focalizzato Mean	SD	Total	TAU o nessun intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.17.1 Combinazione JA, SP, e/o RIT								
Kasari 2006	23.47	8.73	41	18.76	10.55	17	58.2%	0.50 [-0.07, 1.07]
Schertz 2013	28.27	11.35	11	25.33	8.52	12	28.2%	0.28 [-0.54, 1.11]
Subtotal (95% CI)			**52**			**29**	**86.4%**	**0.43 [-0.04, 0.90]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.18, df = 1 (P = 0.67); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 1.79 (P = 0.07)								
1.17.2 JASPER								
Goods 2013	14.59	5.36	5	12.05	38	6	13.6%	0.08 [-1.11, 1.27]
Subtotal (95% CI)			**5**			**6**	**13.6%**	**0.08 [-1.11, 1.27]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.13 (P = 0.89)								
Total (95% CI)			**57**			**35**	**100.0%**	**0.38 [-0.05, 0.82]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.46, df = 2 (P = 0.79); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 1.71 (P = 0.09)								
Test for subgroup differences: Chi² = 0.29, df = 1 (P = 0.59), I² = 0%								

Ritenzione in trattamento

Study or Subgroup	INEC focalizzato Events	Total	TAU o nessun intervento Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.18.1 JASPER						
Chang 2016	35	38	28	28	9.4%	0.93 [0.83, 1.03]
Goods 2013	5	7	6	8	0.3%	0.95 [0.51, 1.76]
Lawton 2012	9	9	7	7	2.2%	1.00 [0.80, 1.26]
Shire 2016	51	55	58	58	17.2%	0.93 [0.86, 1.01]
Subtotal (95% CI)		**109**		**101**	**29.0%**	**0.93 [0.88, 0.99]**
Total events	100		99			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.40, df = 3 (P = 0.94); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.20 (P = 0.03)						
1.18.2 RIT						
Ingersoll 2010	14	15	13	14	2.9%	1.01 [0.82, 1.23]
Ingersoll 2016	10	10	9	10	1.6%	1.11 [0.85, 1.44]
Subtotal (95% CI)		**25**		**24**	**4.4%**	**1.04 [0.89, 1.22]**
Total events	24		22			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.32, df = 1 (P = 0.57); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.48 (P = 0.63)						
1.18.3 Combinazione JA, SP e/o RIT						
Kaale 2012	32	34	27	27	10.3%	0.95 [0.85, 1.05]
Kasari 2006	41	44	17	21	2.3%	1.15 [0.92, 1.44]
Kasari 2010	19	19	19	19	11.5%	1.00 [0.91, 1.10]
Landa 2011	24	25	25	25	9.4%	0.96 [0.86, 1.07]
Manohar 2019	26	26	24	24	19.4%	1.00 [0.93, 1.08]
Schertz 2018	60	73	67	71	7.7%	0.87 [0.77, 0.98]
Warreyn 2014	21	24	24	24	4.0%	0.88 [0.74, 1.04]
Wong 2013	24	24	9	10	1.9%	1.13 [0.89, 1.44]
Subtotal (95% CI)		**269**		**221**	**66.5%**	**0.97 [0.92, 1.02]**
Total events	247		212			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 9.82, df = 7 (P = 0.20); I² = 29%						
Test for overall effect: Z = 1.18 (P = 0.24)						
Total (95% CI)		**403**		**346**	**100.0%**	**0.96 [0.93, 1.00]**
Total events	371		333			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 12.36, df = 13 (P = 0.50); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.24 (P = 0.03)						
Test for subgroup differences: Chi² = 1.93, df = 2 (P = 0.38), I² = 0%						

Analisi di sottogruppo – Capacità linguistiche- Sottogruppo: Minimally verbal

Intenzionalità comunicativa

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Goods 2013	0.9423	0.6956		0.94 [-0.42, 2.31]

Attenzione condivisa

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Goods 2013	0.3911	0.6165		0.39 [-0.82, 1.60]

Linguaggio espressivo

Study or Subgroup	INEC focalizzato Mean	SD	Total	TAU o nessun intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Goods 2013	14.25	5.36	5	11.95	0.16	6		0.59 [-0.64, 1.81]

Linguaggio recettivo

Study or Subgroup	INEC focalizzato Mean	SD	Total	TAU o nessun intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Goods 2013	14.59	5.36	5	12.05	38	6		0.08 [-1.11, 1.27]

Ritenzione in trattamento

Study or Subgroup	INEC focalizzato Events	Total	TAU o nessun intervento Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Goods 2013	5	7	6	8		0.95 [0.51, 1.76]

Analisi di sottogruppo – Capacità linguistiche- Sottogruppo: qualsiasi capacità linguistica

Intenzionalità comunicativa

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Chang 2016	0.1856	0.2503	59.0%	0.19 [-0.30, 0.68]
Kasari 2006	0.0655	0.3005	41.0%	0.07 [-0.52, 0.65]
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.14 [-0.24, 0.51]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.09, df = 1 (P = 0.76); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.71 (P = 0.48)

Attenzione condivisa

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Chang 2016	0.502	0.2523	11.3%	0.50 [0.01, 1.00]
Kaale 2012	0.3022	0.2602	10.6%	0.30 [-0.21, 0.81]
Kasari 2006	0.43	0.2902	8.5%	0.43 [-0.14, 1.00]
Kasari 2010	0.8687	0.3355	6.4%	0.87 [0.21, 1.53]
Landa 2011	0.3122	0.2898	8.5%	0.31 [-0.26, 0.88]
Lawton 2012	1.199	0.5768	2.2%	1.20 [0.07, 2.33]
Schertz 2013	1.045	0.4461	3.6%	1.04 [0.17, 1.92]
Schertz 2018	0.454	0.1756	23.3%	0.45 [0.11, 0.80]
Shire 2016	0.7416	0.1913	19.6%	0.74 [0.37, 1.12]
Warreyn 2014	0.8762	0.3453	6.0%	0.88 [0.20, 1.55]
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.57 [0.41, 0.74]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 7.30, df = 9 (P = 0.61); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 6.78 (P < 0.00001)

Linguaggio espressivo

Study or Subgroup	INEC focalizzato Mean	SD	Total	TAU o nessun intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Kasari 2006	23.42	7.63	41	21.18	9.11	17	40.5%	0.27 [-0.29, 0.84]
Landa 2011	34.08	14.59	24	31.92	13.67	24	40.6%	0.15 [-0.42, 0.72]
Schertz 2013	33.27	15.79	11	27.17	11.21	12	18.9%	0.43 [-0.40, 1.26]
Total (95% CI)			**76**			**53**	**100.0%**	**0.25 [-0.11, 0.61]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.31, df = 2 (P = 0.86); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.38 (P = 0.17)

Linguaggio recettivo

Study or Subgroup	INEC focalizzato Mean	SD	Total	TAU o nessun intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Kasari 2006	23.47	8.73	41	18.76	10.55	17	67.3%	0.50 [-0.07, 1.07]
Schertz 2013	28.27	11.35	11	25.33	8.52	12	32.7%	0.28 [-0.54, 1.11]
Total (95% CI)			**52**			**29**	**100.0%**	**0.43 [-0.04, 0.90]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.18, df = 1 (P = 0.67); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.79 (P = 0.07)

Ritenzione in trattamento

Study or Subgroup	INEC focalizzato Events	Total	TAU o nessun intervento Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Chang 2016	35	38	28	28	9.5%	0.93 [0.83, 1.03]
Ingersoll 2010	14	15	13	14	3.0%	1.01 [0.82, 1.23]
Ingersoll 2016	10	10	9	10	1.6%	1.11 [0.85, 1.44]
Kaale 2012	32	34	27	27	10.4%	0.95 [0.85, 1.05]
Kasari 2006	41	44	17	21	2.4%	1.15 [0.92, 1.44]
Kasari 2010	19	19	19	19	11.5%	1.00 [0.91, 1.10]
Landa 2011	24	25	25	25	9.6%	0.96 [0.86, 1.07]
Lawton 2012	9	9	7	7	2.3%	1.00 [0.80, 1.26]
Manohar 2019	26	26	24	24	18.9%	1.00 [0.93, 1.08]
Schertz 2018	60	73	67	71	7.9%	0.87 [0.77, 0.98]
Shire 2016	51	55	58	58	16.9%	0.93 [0.86, 1.01]
Warreyn 2014	21	24	24	24	4.1%	0.88 [0.74, 1.04]
Wong 2013	24	24	9	10	2.0%	1.13 [0.89, 1.44]
Total (95% CI)		**396**		**338**	**100.0%**	**0.96 [0.93, 1.00]**
Total events	366		327			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 12.36, df = 12 (P = 0.42); I² = 3%
Test for overall effect: Z = 2.18 (P = 0.03)

Analisi di sottogruppo – Età e capacità cognitive- Sottogruppo: adolescenti (13-20 anni) deficit cognitivo grave (QI medio: 48)

Comunicazione interazione sociale

Study or Subgroup	INEC focalizzato Mean	SD	Total	TAU o nessun intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Ingersoll 2016	157.8	19.01	10	138.11	19.21	9		0.98 [0.02, 1.95]

Imitazione

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Ingersoll 2016	0.5143	0.4816		0.51 [-0.43, 1.46]

Ritenzione in trattamento

Study or Subgroup	INEC focalizzato Events	Total	TAU o nessun intervento Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Ingersoll 2016	10	10	9	10		1.11 [0.85, 1.44]

Analisi di sottogruppo – Età e capacità cognitive- Sottogruppo: età scolare o prescolare (< 7 anni)

Comunicazione interazione sociale

Study or Subgroup	INEC focalizzato Mean	SD	Total	TAU o nessun intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Landa 2011	6.87	7.55	24	5.33	6.64	24	68.1%	0.21 [-0.35, 0.78]
Schertz 2013	75.9	13.51	11	68.08	19.77	12	31.9%	0.44 [-0.39, 1.27]
Total (95% CI)			**35**			**36**	**100.0%**	**0.29 [-0.18, 0.75]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.20, df = 1 (P = 0.66); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.20 (P = 0.23)

Imitazione

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Ingersoll 2010	1.45	0.4986	25.0%	1.45 [0.47, 2.43]
Landa 2011	0.1489	0.2897	39.3%	0.15 [-0.42, 0.72]
Warreyn 2014	0.3819	0.3356	35.7%	0.38 [-0.28, 1.04]
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.56 [-0.10, 1.22]**

Heterogeneity: Tau² = 0.21; Chi² = 5.14, df = 2 (P = 0.08); I² = 61%
Test for overall effect: Z = 1.65 (P = 0.10)

Ritenzione in trattamento

Study or Subgroup	INEC focalizzato Events	Total	TAU o nessun intervento Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Chang 2016	35	38	28	28	9.5%	0.93 [0.83, 1.03]
Goods 2013	5	7	6	8	0.3%	0.95 [0.51, 1.76]
Ingersoll 2010	14	15	13	14	2.9%	1.01 [0.82, 1.23]
Kaale 2012	32	34	27	27	10.5%	0.95 [0.85, 1.05]
Kasari 2006	41	44	17	21	2.3%	1.15 [0.92, 1.44]
Kasari 2010	19	19	19	19	11.6%	1.00 [0.91, 1.10]
Landa 2011	24	25	25	25	9.6%	0.96 [0.86, 1.07]
Lawton 2012	9	9	7	7	2.2%	1.00 [0.80, 1.26]
Manohar 2019	26	26	24	24	19.7%	1.00 [0.93, 1.08]
Schertz 2018	60	73	67	71	7.8%	0.87 [0.77, 0.98]
Shire 2016	51	55	58	58	17.5%	0.93 [0.86, 1.01]
Warreyn 2014	21	24	24	24	4.1%	0.88 [0.74, 1.04]
Wong 2013	24	24	9	10	2.0%	1.13 [0.89, 1.44]
Total (95% CI)		**393**		**336**	**100.0%**	**0.96 [0.93, 0.99]**
Total events	361		324			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 11.39, df = 12 (P = 0.50); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.35 (P = 0.02)

Report analisi economica

1. METODI

1.1 Literature Review

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura al fine di individuare gli studi che avessero ad oggetto analisi economiche relative al consumo di risorse in termini di tipologia di professionisti che erogano le terapie psicosociali, durata media delle sessioni, perdita di produttività da parte del paziente/caregiver per la gestione dei sintomi propri dello spettro autistico (ASD), nonché studi riguardanti analisi di costo-efficacia sulla medesima categoria di trattamenti psicosociali.

La revisione è stata condotta prendendo in considerazione database scientifici al fine di raccogliere le prove necessarie per condurre la valutazione corrente. L'elenco dei database utilizzati è riportato di seguito:

- PubMed;
- MedLine;
- Embase;
- PsycINFO.

I dati estrapolati da tale revisione della letteratura sono stati utilizzati per informare un'analisi economica per la stima delle risorse mediamente assorbite su base annuale da un bambino/adolescente con diagnosi di ASD.

1.2 Activity Based Costing Analysis

L'analisi economica è stata condotta secondo le metodiche dell'Activity Based Costing (ABC). Tale strumento per la determinazione dell'assorbimento delle risorse e la successiva valutazione del costo pieno dell'intervento oggetto dell'analisi si compone di tre fasi:

4. *Identificazione delle risorse*, in cui sono identificate le risorse necessarie all'erogazione delle terapie in esame, distinguendo ruoli e tempistiche in ciascuna fase nonché i segmenti in cui è scomponibile il processo, permettendo di associare il costo relativo a ciascuna operazione effettuata, o unità di materiale utilizzata, e consentendo di calcolare il costo pieno di tali sub-attività;
5. *Misurazione dei costi*, in cui, identificate le risorse necessarie all'erogazione dei trattamenti considerati, ne è effettuata la misurazione in termini di costo facendo riferimento a fonti quali: Tariffario DRG, Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali, letteratura scientifica.
6. *Valorizzazione dei risultati*: i valori monetari sono attribuiti ai rispettivi driver di costo, permettendo di determinare il valore pieno di ciascuna azione realizzata e del processo di erogazione nel suo complesso [1].

L'analisi economica considera tre macrocategorie di assorbimento risorse legate

all'erogazione delle terapie oggetto di analisi:

- costi diretti relativi al training per la formazione dei professionisti (Tabella 1);
- costi diretti relativi all'erogazione della terapia da parte dei professionisti o caregiver precedentemente formati (Tabella 2):
  - include anche le sessioni erogate dal clinico/operatore presso il domicilio del paziente;
  - si assume un'ora aggiuntiva di impegno per il clinico/operatore per ogni sessione erogata presso il domicilio del paziente
  - si assume che solo il 50% delle ore relative alle sessioni svolte a casa dai genitori con e senza la presenza del clinico/operatore siano valorizzate;
- costi indiretti relativi alle perdite di produttività del caregiver per il tempo destinato all'erogazione della terapia (Tabella 3).

I risultati sono, dunque espressi in termini di costo pieno mensile degli interventi psicosociali oggetto di analisi. Nel presente studio è stata altresì condotta un'analisi univariata al fine di determinare i parametri la cui variazione determina lo scostamento maggiore rispetto ai risultati inizialmente ottenuti.

2. RISULTATI

2.1 Literature Review

Dalla ricerca sistematica della letteratura condotta su CENTRAL, OVID/Medline, Embase, PsychINFO e Web of Science sono stati individuati 1218 studi. Di tali citazioni, 1162 non sono state giudicate coerenti con il quesito di ricerca e 56 sono state incluse. Di questi studi, 31 sono stati esclusi sulla base del titolo e dell'abstract e 25 studi sono stati inclusi. Dalla lettura del full text sono stati esclusi ulteriori 12 articoli e 13 studi sono stati inclusi [3-15]. Sono stati inoltre reperiti 2 studi aggiuntivi mediante estrapolazione dalla stringa di ricerca sull'efficacia [16-17]. Quindi 15 studi in totale sono stati inclusi pertinenti per l'analisi economica dell'intervento evolutivo comprensivo individuale.

2.2 Analisi economica

2.2.1 Training professionale

Per la determinazione dei costi diretti relativi al dei professionisti atta all'erogazione degli approcci psicosociali qui considerati si è fatto ricorso al report annuale dell'*Agenzia per la Rappresentanza Negoziale nelle Pubbliche Amministrazioni* (ARAN) relativo alle retribuzioni medie pro-capite nella pubblica amministrazione e nel settore privato [2] da cui si è reperito il costo unitario orario per professionista sanitario che interviene nella formazione delle figure direttamente coinvolte nell'erogazione. In particolare, dal momento che si è evidenziata una significativa eterogeneità delle figure coinvolte nella formazione, è stato associato un costo medio orario alle figure degli psicoterapeuti, pedagoghi (al netto di

specifici riferimenti a figure cliniche) psicologi ed infermieri basando tale assunzione sul costo orario da rapporto ARAN pressoché sovrapponibile per tali figure e pari in media a €14,30. Il costo medio orario delle figure mediche, non coinvolte nella fase di training ma nelle fasi successive ti erogazione delle terapie considerato nella presente valutazione economica è invece pari a €44,90. Tale costo così determinato è stato pesato per il tempo destinato da ciascuna figura alle sessioni di training (Tabella 1).

Tabella 1 – *Costo/minuto staff, n° sessioni, minuti/sessione di training per terapia*

	JASPER	JA	JA-I	SP	RIT
Costo orario staff	€ 0,24	€ 0,24	€ 0,24	€ 0,24	€ 0,24
N° Sessioni	3	6,33	0	8	0
N° persone in staff	1	1	0	1	0
Minuti/sessione	45	46,67	0	60	0
Costo Totale training	**€ 32,17**	**€ 70,40**	**€ 0,00**	**€ 114,39**	**€ 0,00**

Le tempistiche del training, in termini di sessioni, numero e tipologia delle figure professionali coinvolte, nonché della durata media di ciascuna sessione, sono stati determinati, così come per la fase di erogazione della terapia (Paragrafo 2.2.2) mediante individuazione di studi reperiti dalla letteratura scientifica. Da tali studi è stato tratto il profilo medio di erogazione (Allegato 1) a cui si è fatto riferimento per la stima dei costi. Per la fase del training, il *Symbolic Play* (SP) comporta un numero di sessioni da 60 minuti pari a 8 in cui interviene un operatore per ciascuna sessione, per un costo totale stimato pari a €114,39. Il trattamento *Joint Attention, Symbolic Play, Engagement & Regulation (JASPER)* è associato ad un minor costo di erogazione pari a €32,17.

2.2.2 Erogazione delle terapie

Al fine di valorizzare l'assorbimento di risorse associato all'erogazione delle terapie oggetto di analisi da parte dei professionisti formati nella fase del training, è stato fatto riferimento al profilo medio di somministrazione ottenuto per ciascuna alternativa terapeutica facendo ricorso alle evidenze reperite nella letteratura scientifica (Allegato 1).
Come è possibile evincere dalle Tabelle 2a-2b, il trattamento JA è associato ad un costo di erogazione pari a €87,58 più alto del trattamento RIT il cui assorbimento di risorse mensile è pari a €21,39 e costituisce il trattamento associato al costo più basso tra quelli in analisi.

Tabella 2a – *Costo orario professionisti, n° sessioni/settimana, n° ore/settimana, costo totale/settimana, costo/sessione delle alternative in analisi*

		JASPER		JA	
	Costo/ora	**N° Oper./sess.**	**Hours/week**	**N° Oper./sess.**	**Hours/week**
Medico	€ 44,90	1	2,5	0	0
Staff	€ 14,30	1	2,5	3,5	10,5
COSTO TOTALE (settimana)			**€ 148,00**		**€ 525,47**
N° sessioni (settimana)			5		6
COSTO TOTALE (per sessione)			**€ 29,60**		**€ 87,58**

ope: operatori

Tabella 2b – *Costo orario professionisti, n° sessioni/settimana, n° ore/settimana, costo totale/settimana, costo/sessione delle alternative in analisi (continua)*

(continua)		JA-I		SP		RIT	
	Costo/ora	**N° Oper./sess.**	**Hours/week**	**N° Oper./sess.**	**Hours/week**	**N° Oper./sess.**	**Hours/week**
Medico	€ 44,90	1	1,25	0	0	0	0
Staff	€ 14,30	1	1,25	3	3	1	3,56
COSTO TOTALE (settimana)			**€ 74,00**		**€ 128,69**		**€ 50,90**
N° sessioni (settimana)			3		6		2,38
COSTO TOTALE (per sessione)			**€ 24,67**		**€ 21,45**		**€ 21,39**

ope: operatori

2.2.3 Costi indiretti

L'analisi ha inoltre preso in considerazione la perdita di produttività in cui incorrono i caregiver dei pazienti per rendere possibile l'erogazione della terapia. Per la realizzazione di tale analisi si è assunto che i caregiver dei pazienti avessero un tasso di occupazione pari al 100%.

Tabella 3 – *Guadagno orario per classe lavorativa e distribuzione caregiver tra le classi lavorative*

CLASSE LAVORATIVA	GUADAGNO ANNUALE [18]	GUADAGNO ORARIO*	% di caregiver di ciascuna classe lavorativa [18]
Dirigenti	€ 101.096,00	**€ 48,60**	1,30%
Manager (livello intermedio)	€ 54.136,00	**€ 26,03**	4,40%
Impiegato	€ 30.770,00	**€ 14,79**	36,00%
Lavoratore/Apprendista	€ 24.780,00	**€ 11,91**	58,30%

(*) È stata considerata una media di 40 ore lavorative settimanali

Si è altresì assunto che il gruppo di caregiver fosse distribuito, in termini di tipologia di impiego, sulla base dei dati reperiti nel report *Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019* [18] in cui è indicata la percentuale di lavoratori afferenti a quattro macroclassi di impiego, a cui corrispondono altrettante macroclassi remunerative (Tabella 3):

- dirigenti;
- manager di livello intermedio;
- impiegati;
- lavoratori/apprendisti.

Tale distribuzione è stata utilizzata per pesare la perdita di produttività oraria media dei caregiver considerando le macroclassi retributive riportate in Tabella 3.
Per la determinazione dei costi indiretti determinati dalla perdita di produttività dei caregiver, è stato necessario realizzare le seguenti assunzioni:

- indipendentemente dalla categoria di impiego, il numero di ore settimanali lavorative considerato è pari a 40;
- a seconda del trattamento diagnostico considerato, il numero di ore lavorative perse da parte del caregiver è basato sul numero di ore totale di erogazione della terapia pesato per la percentuale di trial in cui era prevista la presenza del caregiver durante le sessioni di terapia per ciascun trattamento considerato;
- tenendo conto che, per ciascuna strategia in cui il setting di erogazione è diverso dal domicilio, è necessario che il caregiver accompagni il paziente presso la struttura sanitaria: per tale ragione è stata assunta una perdita di produttività ulteriore pari ad un'ora per ogni sessione di terapia;
- si è assunto per la determinazione dei risultati del base-case che la totalità dei caregiver non sia beneficiario di Legge 104/1992.

Tabella 4 – *Perdita di produttività totale in termini di ore e di assorbimento di risorse mensile per tipologia di trattamento*

Trattamento	Perdita di produttività (ore/mese)	Perdita di produttività (costo/mese)
JASPER	25,00	€ 351,20
JA	31,40	€ 441,11
JA-I	17,83	€ 250,48
SP	24,00	€ 337,16
RIT	14,50	€ 203,70
INEC (media)	**22,54**	**€ 316,73**

Sulla base delle assunzioni sopraelencate e le ore mensili di produttività perse riportate in Tabella 4, è stata determinata una perdita di produttività media associata all'erogazione del JA pari a 31,40 ore mensili per un costo associato pari a €441,11 (Tabella 4) che fa di tale

trattamento quello con il maggiore impatto sull'assorbimento dei costi indetti. Il RIT si assesta su un profilo di assorbimento risorse più modesto per quanto riguarda i costi indiretti pari mensilmente a €203,70.

2.2.4 Assorbimento di risorse mensile

Dall'analisi di tutti i parametri considerati nello studio, nonché del costo unitario di ciascuno di essi, è stato possibile determinare il costo pieno di gestione mediante le terapie oggetto dell'analisi: il trattamento JA risulta quello associato all'assorbimento di risorse mensile più alto e pari a €2.613,41 per la gestione di un bambino/adolescente con ASD. Si attesta su un livello di costo più modesto il RIT che per la sua modalità di erogazione comporta una spesa pari a €407,77 e si configura come la strategia con il più modesto impatto sulle risorse tra quelle in analisi (Tabella 5).

Tabella 5 – *Costo totale mensile per trattamento psicosociale*

Trattamento	Costo di Training	Costo professionisti sanitari	Perdita di produttività caregiver	COSTI TOTALI
JASPER	€ 32,17	€ 591,99	€ 351,20	**€ 975,37**
JA	€ 70,40	€ 2.101,89	€ 441,11	**€ 2.613,41**
JA-I	€ -	€ 296,00	€ 250,48	**€ 546,47**
SP	€ 114,39	€ 514,75	€ 337,16	**€ 966,29**
RIT	€ -	€ 203,61	€ 203,70	**€ 407,31**
INEC focalizzato (media)	**€ 72,32**	**€ 741,65**	**€ 316,73**	**€ 1.101,77**

2.2.5 Analisi di sensitività univariata

Al fine di ridurre l'incertezza che caratterizza i parametri considerati nell'analisi e dunque i risultati ottenuti in termini di costo medio di erogazione delle alternative psicosociali investigate, è stata condotta un'analisi di sensitività deterministica ad un via che tiene conto dei range di scostamento dei parametri analizzati. Dal momento che non si conosce il reale ricorso alle declinazioni dell'intervento evolutivo comprensivo individuale nel contesto assistenziale Italiano e nell'impossibilità di dare un peso specifico alle risorse assorbite dalle stesse, si è proceduto a realizzare un'analisi univariata specifica per ciascuna declinazione dell'intervento che informasse sui parametri più sensibili alle variazioni in termini di risorse assorbite.

2.2.5.1 Joint Attention, Symbolic Play, Engagement & Regulation

Come è possibile osservare in Figura 1, il parametro la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di sessioni in cui intervengono clinici durante la settimana: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento

del costo medio di gestione fino a €1.087,87; al contrario, una riduzione nel numero sessioni settimanali, comporta una riduzione del costo medio di gestione del paziente fino a €863,12.

Figura 1 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) - JASPER*

Il numero di ore di produttività perse da parte del caregiver rientra anch'esso tra i parametri la cui variazione significativamente impatta sui risultati ottenuti nello scenario base: un aumento di tale parametro determina un aumento del costo a €1.063,17, mentre una riduzione in tale numero implica una più modesta contrazione di risorse assorbite per un costo pari a €887,57.

2.2.5.2 Joint attention

Come è possibile osservare in Figura 2, il parametro la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di sessioni in cui intervengono componenti dello staff durante la settimana: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €3.138,88; al contrario, una riduzione nel numero di sessioni settimanali, comporta una riduzione del costo medio di gestione del paziente fino a €2.087,94.

Figura 2 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) - JA*

Il numero di ore perse da parte del caregiver per la gestione del paziente è un parametro la cui variazione impatta in maniera più sensibile sui risultati ottenuti nel base-case: un

aumento di tale parametro determina un aumento del costo a €2.723,69, mentre una riduzione in tale numero implica una più modesta contrazione di risorse assorbite per un costo fino a €2.503,13.

2.2.5.3 Joint attention & imitation

Come è possibile osservare in Figura 3, il parametro la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di ore dedicate all'erogazione della terapia da parte del caregiver: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €609,09; al contrario, una riduzione nel numero di ore destinate dal caregiver comporta una riduzione del costo medio di gestione del paziente fino a €483,85.

Figura 3 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – JA-I*

Il numero di persone dello staff che intervengono per ogni sessione è un parametro la cui variazione impatta in maniera più sensibile sui risultati ottenuti nel base-case: un aumento di tale parametro determina un aumento del costo a €564,35, mentre una riduzione in tale numero implica una più modesta contrazione di risorse assorbite per un costo pari a €528,60.

2.2.5.4 Symbolic play

Come è possibile osservare in Figura 4, il parametro la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di sessioni in cui intervengono componenti dello staff durante la settimana: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €1.094,98; al contrario, una riduzione nel numero sessioni settimanali, comporta una riduzione del costo medio di gestione del paziente fino a €837,61.

Figura 4 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) - SP*

Il numero di ore perse da parte del caregiver per la gestione del paziente è un parametro la cui variazione impatta in maniera più sensibile sui risultati ottenuti nel base-case: un aumento di tale parametro determina un aumento del costo a €1.050,58, mentre una riduzione in tale numero implica una più modesta contrazione di risorse assorbite per un costo fino a €882,01.

2.2.5.5 Reciprocal imitation training

Come è possibile osservare in Figura 5, il parametro la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di ore perse da parte del caregiver per la gestione del paziente: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €458,24; al contrario, una riduzione di tale parametro comporta una riduzione del costo medio di gestione del paziente fino a €356,39.

Figura 5 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – RIT*

3. CONCLUSIONI

La presente analisi ha cercato di determinare, a livello più alto di accuratezza, mediante la realizzazione di una analisi della letteratura disponibile e la conduzione di un'analisi economica, i costi associati all'erogazione di alcune terapie psicosociali per la gestione dei bambini/adolescenti con diagnosi di ASD. Da tale analisi è emerso che l'assorbimento di risorse mensile medio è pari a €1.101,77 per tutte le strategie. In particolare, la terapia basata sui sull'assorbimento di risorse più alto è risultata quella basata sull'utilizzo del *Joint Attention* (JA) (€2.613,41), mentre l'alternativa basata sull'utilizzo del *Reciprocal imitation training (RIT)* comporta il costo mensile più basso e pari a €407,31. Dal punto di vista della

perdita di produttività da parte del caregiver, è il ricorso al *JA* che implica l'assorbimento di risorse più elevato (€441,11), mentre il *RIT* è associato al minor costo pari a €203,70.
I dati impiegati per la stima dell'assorbimento delle risorse associate all'impiego della strategia psicosociale analizzata derivano da trial clinici in cui le alternative sono state studiate in campioni di bambini/adolescenti con diagnosi di autismo o da studi il cui focus era la valutazione del burden economico di tali trattamenti. Al fine di irrobustire ulteriormente i risultati ottenuti, è stata condotta su tali parametri un'analisi di sensitività univariata, per individuare le variabili la cui variazione comporta una significativa variazione dei valori medi stimati.

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie

Qual'è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?

La più importante criticità nella corretta determinazione dei costi associati all'erogazione di tale terapia consiste nell'elevata variabilità riscontrata in letteratura relativa al metodo di gestione del paziente, all'identificazione dei professionisti coinvolti nel processo di cura nonché alla durata e alla frequenza di trattamento e alla percentuale di sessioni erogate presso la clinica o presso il domicilio del paziente. Esistono, infatti, linee guida generiche per la corretta erogazione degli stessi che vengono applicate in maniera differente da ciascuna struttura sulla base sia della disponibilità di risorse (in termini di personale coinvolto, spazi, ecc…) sia del grado di gravità della condizione che caratterizza il campione coinvolto. Tale variabilità determina un elevato grado di incertezza riguardo i costi associati al trattamento: tale scenario sottolinea una bassa robustezza delle evidenze e rende dunque auspicabile sia la realizzazione di studi più accurati che colmino le lacune riscontrate in letteratura sia la determinazione di linee guida più precise che consentano di applicare il trattamento nelle varie strutture con un grado inferiore di variabilità.

BIBLIOGRAFIA

1. Ruggeri M, Basile M, Armuzzi A, Cicchetti A. Activity-based costing and budget analysis of vedolizumab versus conventional treatments in ulcerative colitis and Crohn's disease: Analisi Organizzativa e di Budget Dell'introduzione di Vedolizumab Vs Terapie Tradizionali in Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn. Global & Regional Health Technology Assessment. 4 agosto 2017;4(1):88–99.
2. Agenzia per la Rappresentanza Negoziale nelle Pubbliche Amministrazioni; Retribuzioni Medie Pro-Capite nella Pubblica Amministrazione e nel Settore Privato – Disponibile a: https://www.aranagenzia.it/statistiche-e-pubblicazioni/dati-statistici.html;
3. Ingersoll B. Pilot randomized controlled trial of Reciprocal Imitation Training for

teaching elicited and spontaneous imitation to children with autism. *J Autism Dev Disord*. 2010 Sep;40(9):1154-60

4. Malik, S. (2017). The effects of reciprocal imitation training on behaviour and brain activity in children with autism (Doctoral dissertation, University of Birmingham).
5. Hall TA, Mastel S, Nickel R, Wainer A. Parents training parents: Lessons learned from a study of reciprocal imitation training in young children with autism spectrum disorder. *Autism*. 2019 Aug;23(6):1601-1606
6. Chang YC, Shire SY, Shih W, Gelfand C, Kasari C. Preschool Deployment of Evidence-Based Social Communication Intervention: JASPER in the Classroom. *J Autism Dev Disord*. 2016 Jun;46(6):2211-2223
7. Goods KS, Ishijima E, Chang YC, Kasari C. Preschool based JASPER intervention in minimally verbal children with autism: pilot RCT. *J Autism Dev Disord*. 2013 May;43(5):1050-6
8. Lawton K, Kasari C. Teacher-implemented joint attention intervention: pilot randomized controlled study for preschoolers with autism. *J Consult Clin Psychol*. 2012 Aug;80(4):687-93
9. Shire SY, Gulsrud A, Kasari C. Increasing Responsive Parent-Child Interactions and Joint Engagement: Comparing the Influence of Parent-Mediated Intervention and Parent Psychoeducation. *J Autism Dev Disord*. 2016 May;46(5):1737-47
10. Schertz HH, Odom SL, Baggett KM, Sideris JH. Effects of Joint Attention Mediated Learning for toddlers with autism spectrum disorders: An initial randomized controlled study. *Early Childhood Research Quarterly*. 2013;28(2):249
11. Schertz HH, Odom SL, Baggett KM, Sideris JH. Mediating Parent Learning to Promote Social Communication for Toddlers with Autism: Effects from a Randomized Controlled Trial. *J Autism Dev Disord*. 2018 Mar;48(3):853-867
12. Warreyn P, Roeyers H. See what I see, do as I do: promoting joint attention and imitation in preschoolers with autism spectrum disorder. *Autism*. 2014 Aug;18(6):658-71
13. Bono V, Narzisi A, Jouen AL, Tilmont E, Hommel S, Jamal W, Xavier J, Billeci L, Maharatna K, Wald M, Chetouani M, Cohen D, Muratori F; MICHELANGELO Study Group. GOLIAH: A Gaming Platform for Home-Based Intervention in Autism - Principles and Design. *Front Psychiatry*. 2016 Apr 28;7:70
14. Kasari C, Freeman S, Paparella T. Joint attention and symbolic play in young children with autism: a randomized controlled intervention study. J Child Psychol Psychiatry. 2006 Jun;47(6):611-20.. Erratum in: J Child Psychol Psychiatry. 2007 May;48(5):523.
15. Wong CS. A play and joint attention intervention for teachers of young children with autism: a randomized controlled pilot study. *Autism*. 2013 May;17(3):340-57
16. Ingersoll B, Berger N, Carlsen D, Hamlin T. Improving social functioning and challenging behaviors in adolescents with ASD and significant ID: A randomized pilot feasibility trial of reciprocal imitation training in a residential setting. *Dev Neurorehabil*. 2017 May;20(4):236-246.
17. Kaale A, Smith L, Sponheim E. A randomized controlled trial of preschool-based joint

attention intervention for children with autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012 Jan;53(1):97-105

18. Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019: L'analisi del mercato retributivo Italiano – dati aggiornati al secondo semestre 2018 – Disponibile a: https://www.jobpricing.it/blog/project/salary-outlook-2019-prima-edizione/.

ALLEGATO 1 -analisi economica

JASPER

	STAFF			CLINICA		CASA		TRAINING	
SOURCE	**Operatori**	**Clinici**	**Genitori ***	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sessioni**
Chang 2016								30	8
Goods *et al.* 2013								30	2
Lawton 2012	1			30	5			60	1
Shire 2016		1				30	5	60	1
Profilo medio	**1**	**1**	**0**	**30**	**5**	**30**	**5**	**45**	**3**

(*) L'1 indica la presenza dei genitori/caregiver durante le sessioni erogate con i clinici/operatori

JA

	STAFF			CLINICA		CASA		TRAINING	
SOURCE	**Operatori**	**Clinici**	**Genitori***	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sessioni**
Kaale 2012								20	10
Schertz 2013			1			30	5		
Schertz 2018	3					30#	5#	60	1
Kasari 2006				30	6				
Wong 2016	4							60	8
Profilo medio	**3,5**	**0**	**1**	**30**	**6**	**30**	**5**	**46,67**	**6,33**

(*) L'1 indica la presenza dei genitori/caregiver durante le sessioni erogate con i clinici/operatori
(#) Sessioni domiciliari in cui interviene anche l'operatore/clinico

JA-I

	STAFF			CLINICA		CASA		TRAINING	
SOURCE	**Operatori**	**Clinici**	**Genitori ***	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sessioni**
Warreyn 2014	1			30	1				

Bono 2016		1	1	20	5	20	5		
Proflilo medio	**1**	**1**	**1**	**25**	**3**	**20**	**5**	**0**	**0**

(*) L'1 indica la presenza dei genitori/caregiver durante le sessioni erogate con i clinici/operatori

SP

	STAFF			CLINICA		CASA		TRAINING	
SOURCE	**Operatori**	**Clinici**	**Genitori***	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sessioni**
Kasari 2006	1			30	6				
Wong 2013	5							60	8
Proflilo medio	**3**	**0**	**0**	**30**	**6**	**0**	**0**	**60**	**8**

(*) L'1 indica la presenza dei genitori/caregiver durante le sessioni erogate con i clinici/operatori

RIT

	STAFF			CLINICA		CASA		TRAINING	
SOURCE	**Operatori**	**Clinici**	**Genitori***	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sessioni**
Ingersoll 2010	1			180	1				
Ingersoll 2016	1			10	6				
Malik 2015	1			50	1,5				
Trevor AH 2019				120	1	30	5		
Profilo medio	**1**	**0**	**0**	**90**	**2**	**30**	**5**	**0**	**0**

(*) L'1 indica la presenza dei genitori/caregiver durante le sessioni erogate con i clinici/operatori

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: “In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare intervento naturalistico evolutivo comportamentale (ICEN) focalizzato individuale piuttosto che non usare intervento naturalistico evolutivo comportamentale (ICEN) focalizzato individuale?”
Sulla base di questa valutazione, che ha tenuto conto della natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all’argomento della LG 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 non ha determinato la sussistenza di conflitti tali da necessitare la misura dell'esclusione dalla partecipazione alla formulazione dei giudizi sui criteri del framework EtD e alla votazione sulle raccomandazioni.

Consultazione pubblica

La consultazione pubblica sugli interventi terapeutici abilitativi riabilitativi si è svolta dal 28 novembre 2022 al 27 dicembre 2022. 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:

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

Il questionario utilizzato per questa consultazione ha previsto anche una domanda aperta ed 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”. Di seguito vengono riportati i

risultati della consultazione pubblica.

INTERVENTI FOCALIZZATI NATURALISTICI EVOLUTIVI COMPORTAMENTALI			
	Domanda		**Media dei punteggi assegnati**
	La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.		**3,6**
	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.		**3,4**
	La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.		**3,4**
	Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile).		
N°	**Nome_stakeholder**	**Commenti**	**Risposta del Panel**
1	ETS HEKAUXILIUM ADERENTE FISH		
2	Fondazione Marino per l'autismo ONLUS	-Dal punto di vista dell'utente considero che non sia un trattamento ritenuto parimenti efficace rispetto ad interventi ABA (raccomandazione 1.1-2.1). E' necessario metterlo in evidenza altrimenti tutte le raccomandazioni avranno la stessa valenza nonostante l'applicazione pratica sostenga il contrario.	Il Panel ha valutato l'efficacia di interventi basati sui principi dell'ABA e l'efficacia di interventi INEC focalizzati attraverso 2 distinti quesiti. Ciascun quesito prevedeva la valutazione dell'efficacia dell'intervento rispetto al confronto standard. 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". Sulla base dei quesiti e degli esiti identificati dal Panel il gruppo ERT ha sviluppato un protocollo della revisione sistematica ed è stata condotta una revisione sistematica della letteratura che ha seguito le fasi descritte in dettaglio nell'introduzione della Linea Guida. Rispetto agli interventi indicati dallo stakeholder, Il Panel ha formulato 3 raccomandazioni a favore:

			• interventi comprensivi basati sui principi dell'ABA • interventi focalizzati basati sui principi dell'ABA • interventi comprensivi comportamentali naturalistici (es. ESDM)
3	AMICO-DI		
4	Ambulatorio Minori di Fondazione Sospiro		
5	AITNE- Associazione Italiana Terapisti della Neuro e Psicomotricità dell'età evolutiva		
6	ANGSA APS/Onlus	Dal punto di vista dell'utente riteniamo che non sia un trattamento ritenuto parimenti efficace rispetto ad interventi ABA (raccomandazione .1-2.1). E' necessario metterlo in evidenza per evitare che tutte le raccomandazioni abbiano la stessa valenza nonostante l'applicazione pratica sostenga il contrario.	Il Panel osserva che lo stakkeholder n.6 ha formulato un commento sovrapponibile allo stakeholder n.2. Si veda quanto risposto al commento n.2.
7	ACT-Italia		
8	A.I.T.O. (Associazione Italiana di Terapia Occupazionale)		
9	Opera don Orione		
10	FIDA	Stesse note della Raccomandazione 3.1	Il panel ha preso visione del commento ed indica che gli studi controllati randomizzati (RCT) sono considerati il più alto livello di evidenza per stabilire associazioni causali nella ricerca clinica e rappresentano il gold standard nella valutazione degli interventi sanitari. Gli RCT si collocano al vertice della gerarchia dei livelli di evidenza per quanto riguarda l'impatto dell'esposizione/intervento sull'esito. Inoltre, gli RCT possono essere progettati sia per interventi farmacologici che non farmacologici. In quest'ultimo caso, i ricercatori devono rispettare specifiche questioni metodologiche legate alla complessità dell'intervento, all'influenza dei fornitori di cure e alle difficoltà di accecamento.

			La letteratura internazionale nel campo dell'ASD riporta diversi RCT per interventi non farmacologici e la presente linea guida include tutti gli studi pubblicati di interesse.. Infine, l'adozione del Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation Working Group (GRADE) garantisce la produzione di una sintesi strutturata della letteratura che riflette non solo tutte le migliori prove di efficacia disponibili (RCT), ma include anche l'esperienza clinica, il valore e le preferenze dei pazienti. Per la valutazione dell'efficacia dell'intervento, il Panel ha individuato 16 RCT (796 partecipanti) che utilizzavano ICEN focalizzato: ▪ n.4 studi (210 partecipanti) (Chang *et al.*, 2016; Goods *et al.*, 2013; Lawton & Kasari., 2012; Shire *et al.*, 2016) valutavano l'efficacia di JASPER; ▪ n.3 studi (73 partecipanti) (Ingersoll, 2010; Ingersoll *et al.*, 2017; Malik, 2016) valutavano l'efficacia di RIT; ▪ n.9 studi (513 partecipanti) (Kaale *et al.*, 2012; Kasari *et al.*, 2006; Kasari *et al.*, 2010; Landa *et al.*, 2011; Manohar *et al.*, 2019; Schertz *et al.*, 2013; Schertz *et al.*, 2018; Warreyn & Roeyers, 2014; Wong, 2013) utilizzavano trattamenti che includevano varie combinazioni di *Joint attention, Symbolic Play* e *Reciprocal Imitation Training.*
11 Commissione di Albo Nazionale Educatori Professionali			
12 AITeRP			
13 SIDIN			
14 ANUPI TNPEE			
15 CABAU, cooperativa sociale onlus		Domanda 2: si ritiene opportuno specificare che l'intervento dovrebbe essere effettuato da professionisti che abbiano conseguito una	Il quesito trova risposta nelle "Considerazioni per l'implementazione" della Raccomandazione sugli Interventi

		formazione nello specifico intervento, che soddisfi standard riconosciuti da autorevoli organizzazioni nazionali e/o internazionali. Domanda 5: anche per tali interventi si suggerisce di considerare l'opportunità che gli stessi siano erogati da professionisti che abbiano conseguito una formazione in ABA (es. master di I e/o di II livello) oltre alla formazione nello specifico intervento naturalistico, e che tali formazioni soddisfino standard riconosciuti da autorevoli organizzazioni nazionali e/o internazionali. Seppure alcuni di questi interventi non prevedano una formazione in ABA, la stessa si ritiene necessaria per calibrare, sulla base del funzionamento e dell'età del bambino, quale tipo di intervento sia opportuno applicare adattandolo, in modo dinamico, sulla base dell'evoluzione dei bisogni del minore (Rogers *et al.*, 2021) nell'arco dello sviluppo. Tale proposta consentirebbe di affidare la progettazione dei PEI a personale più qualificato, che possa fornire a quei progetti un orizzonte più ampio, predisponendo obiettivi a lungo termine maggiormente interconnessi alle competenze che vanno raggiunte in età scolare. Sulla base della nostra esperienza, infatti, l'assenza di un professionista formato in ABA in un team di terapisti che applicano unicamente interventi naturalistici comportamentali non favorisce una programmazione a lungo termine degli obiettivi e potrebbe non garantire un intervento adattato alle specifiche abilità dell'utente, specialmente in caso di utenti a basso funzionamento	comprensivi naturalistici evolutivi comportamentali". Il Panel sottolinea che la responsabilità della presa in carico terapeutica deve restare in ambito sanitario ed essere coordinata da personale adeguatamente formato e pertanto auspica un investimento di risorse per il personale, la formazione continua, l'implementazione dell'intervento e per la promozione di collegamenti strutturali e operativi tra i servizi sanitari e i contesti educativi e familiari, tenuto conto anche delle normative vigenti. Il Panel osserva che il PEI nel contesto scolastico è formulato sulla base delle indicazioni delle recenti Linee guida emanate dal MdS. • Ministero della Salute (2022). Linee guida per la redazione della certificazione di disabilità in età evolutiva ai fini dell'inclusione scolastica e del profilo di funzionamento tenuto conto della classificazione internazionale delle malattie (ICD) e della classificazione internazionale del funzionamento, della disabilità e della salute (ICF) dell'OMS. Roma. • Decreto Interministeriale 29 dicembre 2020, n. 182 – Adozione del modello nazionale di piano educativo individualizzato e delle correlate linee guida, nonché modalità di assegnazione delle misure di sostegno agli alunni con disabilità, ai sensi dell'articolo 7, comma 2-ter del decreto legislativo 13 aprile 2017, n. 66.
16 IESCUM			
17 Università di Enna Kore			
18 SIACSA			

19	FLI - Federazione Logopedisti Italiani		
20	Associazione Italiana di Analisi e Modificazione del Comportamento (AIAMC)	vedi risposta alla raccomandazione precedente	Si veda commento fornito allo stakeholder n.22 alla sezione precedente
21	A.P.R.I	vedi risposta alla raccomandazione precedente n. 3	Si veda commento fornito allo stakeholder n.21 alla sezione precedente
22	Ceron Davide_ANEP		
23	FNO TSRMe e PSTRP		
24	Vincenza Amato		
25	AARBA	Gli interventi comportamentali naturalistici basati sullo sviluppo (NDBI) si propongono di usare le contingenze e le attività che accadono naturalmente nell'ambiente. La base di tali interventi non è unicamente l'ABA, ma anche la psicologia dello sviluppo (2). L'applicazione intensiva del DTT costituisce la base del modello di intervento ABA per l'autismo chiamato "UCLA - Young Autism Project" (anche chiamato "Lovaas" o "EIBI"), modello che vanta oltre 30 anni di ricerca scientifica che ne comprovano l'efficacia (7, 15, 18, 22). UCLA-YAP è il primo e a tutt'oggi il più studiato modello di intervento precoce e intensivo per le persone con autismo e il DTT rimane il nucleo operativo forte di un intervento che punti ad un apprendimento solido e duraturo. L'applicazione di un intervento basato sul DTT può portare la persona con autismo e disabilità intellettiva ad accrescere le capacità di adattamento all'ambiente e le capacità di comunicazione. 2 - Fuller, E. A., Oliver, K., Vejnoska, S. F., & Rogers, S. J. (2020). The effects of the Early Start Denver Model for children with autism spectrum disorder: A meta-analysis. Brain Sciences, 10(6), 368. 7 - Eikeseth, S., Smith, T., Jahr, E., & Eldevik, S. (2002). Intensive behavioral treatment at school for 4- to 7-year-old children with autism: A	Il Panel osserva che il commento dello stakeholder n.25 si sovrappone a quello fornito per la sezione precedente (interventi comportamentali evolutivi naturalistici comprensivi). Si veda risposta fornita alla della sezione precedente (stakeholder n.26).

	1-year comparison controlled study. Behavior Modification, 26, 49-68. 15 - McEachin, J. J., Smith, T., & Lovaas, O. I. (1993). Long-term outcome for children with autism who received early intensive behavioral treatment. American Journal of Mental Retardation, 97, 359-372. 18 - Sallows, G. O., & Graupner, T. D. (2005). Intensive behavioral treatment for children with autism: Four-year outcome and predictors. American Journal on Mental Retardation, 110, 417– 438. 22 - Smith, T., Groen, A., & Wynn, J. (2000). Randomized trial of intensive early intervention for children with pervasive developmental disorder. American journal on mental retardation, 105(4), 269–285.	

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.

Versione finale delle raccomandazioni

Successivamente al processo di consultazione pubblica e revisione esterna indipendente, il gruppo di lavoro ha apportato alcune modifiche nei testi di commento descrittivi e di chiarimento della Linea Guida. Nel marzo 2023 è stato condotto un aggiornamento della letteratura disponibile.
Tenendo conto di tutti i commenti valutati e delle osservazioni dei revisori esterni, Il Panel ha deciso di integrare la raccomandazione con una nota specifica.

Tutti i membri del Panel e i 3 revisori esterni hanno approvato la formulazione finale della raccomandazione e i testi di accompagnamento.

Raccomandazione finale

Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico suggerisce di usare gli Interventi Naturalistici Evolutivi Comportamentali (ICEN) focalizzati individuali in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove). Nota: Il Panel osserva che la letteratura valutata ha incluso prevalentemente studi con popolazione di bambini piccoli ma uno studio ha coinvolto adolescenti con ASD con disabilità intellettiva.

EDUCATIVI COMPRENSIVI INDIVIDUALI

Quesito

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare Interventi educativi comprensivi individuali?

Protocollo di revisione sistematica

Popolazione

Bambini e adolescenti con ASD

Intervento

1. Treatment and Education of Autistic and Related Communication Handicapped Children (TEACCH)
2. TEACCH, Family Implemented TEACCH for Toddlers (FITT)

Confronto

Nessun trattamento o trattamento standard

Outcome (Esiti)

Abilità adattive
Sintomi core (comunicazione sociale e interazione sociale)
Comportamento
Sintomi core ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi)
Qualità della vita
Abilità di linguaggio
Stress genitori
Funzionamento globale
Abilità cognitive
Intenzionalità comunicativa
Attenzione condivisa
Dis-regolazione emotiva (Irritabilità)
Imitazione

Abilità di linguaggio espressivo
Abilità di linguaggio recettivo
Drop-out
Processamento sensoriale
Abilità motorie

Tipo di studi inclusi

Studi randomizzati controllati. La randomizzazione protegge contro le differenze sistematiche tra i gruppi di trattamento che sono contrapposti e permette di valutare la relazione causale tra l'intervento e gli esiti in studio. Descriveremo le evidenze provenienti da revisioni sistematiche di studi non randomizzati.

Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi

È stato effettuato un aggiornamento delle ricerche sistematiche della letteratura fino al marzo 2023, senza limitazioni di lingua. Per la strategia di ricerca per gli effetti desiderabili ed indesiderabili sono stati inoltre ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli identificati attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov). Per l'identificazione di studi riguardanti l'accettabilità, i valori, l'equità, la fattibilità, le risorse economiche degli interventi è stata effettuata la ricerca sistematica della letteratura consultando le banche dati, in combinazione con le strategie sviluppate per l'identificazione degli studi sull'efficacia degli interventi.

Cochrane Library issue 3, 2023

#1Treatment near/2 Education near/2 Autistic
#2TEACCH23
#3#1 OR #2 with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to present, in Cochrane Reviews
#4#1 OR #2 with Publication Year from 2019 to present, in Trials

CENTRAL (via the Cochrane Library, issue 8, 2019)

#1Treatment near/2 Education near/2 Autistic
#2TEACCH
#3#1 OR #2 in Trials

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to March 03, 2023>

1 (Treatment and Education of Autistic).mp.
2 TEACCH.mp.
3 1 or 2
4 limit 3 to yr="2019 -Current"

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to August 06, 2019>

1 (Treatment and Education of Autistic).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms] (20)
2 TEACCH.mp.
3 1 or 2

Embase <1974 to 2019 August 06>

1 (Treatment and Education of Autistic).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]

2 TEACCH.mp.
3 1 or 2

Embase <1974 to 2023 March 03>

1 (Treatment and Education of Autistic).mp.
2 TEACCH.mp.
3 1 or 2
4 limit 3 to yr="2019 -Current"

PsycINFO <1806 to July Week 5 2019>

1 (Treatment and Education of Autistic).mp. [mp=title, abstract, heading word, table of contents, key concepts, original title, tests & measures, mesh]
2 TEACCH.mp.
3 1 or 2

APA PsycInfo <1806 to February Week 3 2023>

1 (Treatment and Education of Autistic).mp.
2 TEACCH.mp.
3 1 or 2
4 limit 3 to yr="2019 -Current"

Web of Science

TS=(TEACCH) OR TS=("Treatment and Education of Autistic")
Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years

Web of Science

1: TS=(TEACCH) OR TS=("Treatment and Education of Autistic")
Timespan: 2019-06-01 to 2023-03-06

Scopus

(TITLE-ABS-KEY ("Treatment and Education of Autistic")) OR (TITLE-ABS-KEY (teacch))

Scopus

(TITLE-ABS-KEY ("Treatment and Education of Autistic")) OR (TITLE-ABS-KEY (teacch)) AND PUBYEAR > 2019 AND PUBYEAR < 2024

CINAHL

S1TI TEACCH OR AB TEACCH
S2TI "Treatment and Education of Autistic" OR AB"Treatment and Education of Autistic"
S3S1 OR S2

CINAHL

S1TI TEACCH OR AB TEACCH
S2TI "Treatment and Education of Autistic" OR AB"Treatment and Education of Autistic"
S3S1 OR S2
Timespan: 20190101-20231231

Trial registers: ClinicalTrials.gov

World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (apps.who.int/trialsearch/).

Processo di selezione degli studi di efficacia e sicurezza

Prisma flow diagram 2019

Update 2023

Previous studies
Identification of new studies via databases and registers
Identification of new studies via other methods
Identification
Screening
Included
Studies included in previous version of review (3 RCT articles included in quantitative synthesis;
6 Not-RCT included in qualitative synthesis
Records identified from database and registers (n = 116)
Records removed *before screening*:
Duplicate records removed (n = 66)
Records identified from citation seraching (n = 3)
Records screened (n = 50)
Records excluded for title and abstract (n = 40)
Reports assessed for eligibility (n = 10)
Reports excluded with reasons*(n=10)
Reports assessed for eligibility (n = 3)
Reports excluded with reasons* (n= 2)
*Si veda la Tabella "Referenze escluse nel processo di aggiornamento"
New studies included in review (n = 1)
Total studies included in review (n = Studies included in previous version of review (4 RCT articles included in quantitative synthesis; 6 Not-RCT included in qualitative synthesis)

Tabella. Referenze escluse nel processo di aggiornamento

	Referenza			Motivo di esclusione
	Titolo	Anno	Autori	
	Examining the feasibility and fit of family implemented TEACCH for toddlers in rural settings	2022	Coleman *et al.*	Wrong study design or comparison
	Intensive intervention for adolescents with autism spectrum disorder: comparison of three rehabilitation treatments	2021	Mazza *et al.*	Wrong study design or comparison
	The Effectiveness of (TEACCH) Program in Visual-Motor Imitation of Autistic Spectrum Disorder	2021	Mohammed *et al.*	Non reperito
	Randomized, Controlled Trial of an Intervention for Preschool Children With Autism: TEACCH	2020	Nct	Protocollo
	Examining the Efficacy of the T-STEP	2020	Nct	Wrong population
	Comparing the Effect of Risperidone, Virtual Reality and Risperidone on Social Skills, and Behavioral Problems in Children with Autism: A Follow-up Randomized Clinical Trial	2021	Soltani Kouhbanani *et al.*	Wrong study design or comparison
	Preliminary Efficacy of Family Implemented TEACCH for Toddlers: Effects on Parents and Their Toddlers with Autism Spectrum Disorder	2019	Turner-Brown *et al.*	Già incluso
	Effect of the TEACCH program on the rehabilitation of preschool children with autistic spectrum disorder: A randomized controlled trial	2021	Zeng *et al.*	Wrong study design or comparison
	Review of possible risk factors and treatments of autism spectrum disorder	2022	Gu	Non reperita
	Project AIM: Autism intervention meta-analysis for studies of young children	2020	Sandbank *et al.*	Già citato in LG
	Strategies in supporting inclusive education for autistic students—A systematic review of qualitative research results	2022	Petersson-Bloom	Valutata come fonte di studi
	Measuring the impact of school-based, integrative approach to play therapy on students with autism and their classroom instructors.	2019	Muller	Wrong study design or comparison

Evidence to Decision Framework

In bambini e adolescenti con ASD, bisognerebbe utilizzare l'intervento educativo comprensivo individuale?	
POPOLAZIONE	Bambini e adolescenti con ASD
INTERVENTO:	Educativo comprensivo individuale
CONFRONTO:	Nessun intervento o treatment as usual (TAU)
ESITI PRINCIPALI:	Funzionamento Globale; Stress genitori; Abilità cognitive; Imitazione; Sintomi core-Comunicazione Interazione social; Abilità di linguaggio recettivo; Abilità di linguaggio recettivo; Abilità di linguaggio recettivo; Abilità di linguaggio espressivo; Abilità di linguaggio espressivo; Ritenzione in trattamento. Non riportati negli studi: Sintomi core ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi), Abilità adattive, Comportamento, Qualità della vita, Intenzionalità comunicativa, Abilità di linguaggio, Dis-regolazione emotiva (Irritabilità), Processamento sensoriale, Attenzione condivisa e Abilità motorie.
SETTING:	Ambulatoriale e Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Sistema Sanitario Nazionale
BACKGROUND:	Linee Guida ISS trattamento e diagnosi ASD in bambini ed adolescenti
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Arduino Maurizio, Bellosio Cristina, Biasci Sandra, Buono Serafino, Cappa Corrado, Cordò Concetta, Di Tommaso Emanuela, Duff Clelia Maria, Massagli Angelo, Molteni Massimo, Nardocci Francesco, Reali Laura, Schünemann Holger, Tancredi Raffaella, Valeri Giovanni, Venturini Lorella, Zuddas Alessandro. Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: nessuno. Membri assenti: nessuno. Tutti i membri hanno approvato la formulazione del testo della raccomandazione sottoposta a consultazione pubblica, revisione esterna e la formulazione finale del testo della raccomandazione

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si	Si veda **Premessa** e **Interventi educativi comprensivi individuali** della sezione **INTERVENTI TERAPEUTICI RIABILITATIVI/ABILITATIVI** della Linea Guida	

● Si ○ Varia ○ Non so		

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ● Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non lo so	Si veda **Appendice A.** ***Analisi di sottogruppi*** Per quanto attiene i sottogruppi indicati dagli stakeholder relativi al presente quesito non è stato possibile effettuare alcuna analisi di sottogruppi perchè sono stati reperiti solo 2 RCT inclusi nell'analisi quantitativa con la stessa età media: 2,5 anni e range sovrapponibile e, per gli altri sottogruppi indicati dagli stakeholder: abilità cognitive, capacità linguistiche, capacità intellettive e genere, nessuno studio riporta questa specifica nei criteri di inclusione e nessuna misura di esito viene presentata in modo disaggregato per queste categorie di partecipanti. Altri dati di efficacia non inseriti in meta-analisi sono descritti in maniera narrativa nel documento principale della Linea Guida.	Il Panel ha espresso il giudizio "piccoli" tenendo conto dell'effetto sull'esito stress dei genitori. Anche dalla valutazione degli studi osservazionali non sono stati apprezzati effetti di sottogruppo.

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non so	Si veda **Appendice A.** ***Analisi di sottogruppi*** Per quanto attiene i sottogruppi indicati dagli stakeholder relativi al presente quesito non è stato possibile effettuare alcuna analisi di sottogruppi perché sono stati reperiti solo 2 RCT inclusi nell'analisi quantitativa con la stessa età media: 2,5 anni e range sovrapponibile e, per gli altri sottogruppi indicati dagli stakeholder: abilità cognitive, capacità linguistiche, capacità intellettive e genere, nessuno studio riporta questa specifica nei criteri di inclusione e nessuna misura di esito viene presentata in modo disaggregato per queste categorie di partecipanti. Altri dati di efficacia, non inseriti in metanalisi, sono descritti in maniera narrativa nel documento principale della Linea Guida.	

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	La qualità delle prove è stata abbassata principalmente per imprecisione, dato il basso numero di partecipanti nei trial, per le modalità di conduzione della randomizzazione e in alcuni casi per la cecità dei valutatori degli esiti. Inoltre, c'è una mancanza di generalizzabilità, molti dati relativi agli effetti sugli esiti considerati provengono da singoli studi. Complessivamente la qualità delle prove è *molto bassa* (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa). Dagli studi RCT inclusi nella sintesi quantitativa sono stati reperiti solo alcuni degli esiti votati dal panel: Critici: Funzionamento Globale; Stress genitori; Abilità cognitive; Imitazione; Sintomi core-Comunicazione Interazione sociale; Abilità di linguaggio recettivo; Abilità di linguaggio espressivo; Importanti: Retention (numero di partecipanti che completano il trattamento). Solo per Sintomi core-Comunicazione Interazione sociale; Stress genitori e Abilità cognitive è stato possibile eseguire una meta-analisi, gli altri dati provengono da singoli studi. Non sono stati reperiti dati per gli altri esiti votati: Sintomi core ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi), Abilità adattive, Comportamento, Qualità della vita, Intenzionalità comunicativa, Abilità di linguaggio, Dis-regolazione emotiva (Irritabilità), Processamento sensoriale, Attenzione condivisa e Abilità motorie.	

Valori

C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità	Dalla ricerca di letteratura sono stati individuati due studi (McConachie *et al.*, 2015, McConachie *et al.*, 2018) che riportano i risultati di un progetto (il progetto MeASURe) che aveva i seguenti obiettivi: a. Identificare ed esaminare gli strumenti utilizzati per la valutazione degli esiti in bambini con ASD b. Identificare quali esiti sono importanti per i genitori di bambini con ASD per il monitoraggio dei progressi nel tempo. Per rispondere a questi due obiettivi il progetto prevedeva: 1) una revisione della letteratura qualitativa, usando le banche dati MEDLINE, CINAHL e PsycINFO (fino a dicembre 2012); 2) una consultazione - tramite gruppi e via e-mail – con le famiglie di bambini ed adolescenti con disturbo dello spettro autistico; 3) un sondaggio attraverso reti di professionisti della salute, dell'istruzione e ricercatori per esplorare quali esiti sono più spesso misurati dai professionisti della prima infanzia nel monitorare i progressi dei bambini. <u>Risultati</u>	

È stata riscontrata una notevole differenza tra gli esiti valutati importanti dai genitori e gli esiti più frequentemente misurati da clinici ed educatori. L'esperienza dei genitori con i loro figli li portano a enfatizzare risultati come il benessere emotivo dei bambini ed il loro funzionamento all'interno del nucleo famigliare. I clinici e gli educatori hanno riconosciuto di essere portati a misurare, invece, ciò per cui hanno gli strumenti. Inoltre, hanno riconosciuto che la loro pratica è influenzata da un'enfasi sulle caratteristiche dei sintomi core che definiscono lo spettro del disturbo autistico e sui disturbi del comportamento; quindi, sono più portati a pensare come il bambino agisce sull'ambiente piuttosto che vedere come il bambino è influenzato dall' ambiente.
In seguito alla consultazione con i genitori, sono stati selezionati e discussi gli esiti legati a difficoltà funzionali, indicatori di livelli di attività, indicatori di relazioni sociali ed esiti legati alla famiglia. Di seguito sono riportati i primi dieci esiti con la seguente gerarchia dal primo all'ultimo in ordine di importanza:

Esito	Rank
Felicità	1
Ansia	2
Disagio se si viene toccati, ipersensibilità a luci o rumori troppo forti	3,5
Auto stima	3,5
Angoscia	5
Comprensione di immagini e risoluzione di problemi utilizzando il ragionamento visivo	7
Relazioni con fratelli e sorelle	7
Stress genitoriale (insonnia, sintomi fisici)	7
Aggressività	10
Insonnia notturna	10
Esclusione sociale	10

Bibliografia

- McConachie H, Parr JR, Glod M, Hanratty J, Livingstone N, Oono IP, Robalino S, Baird G, Beresford B, Charman T, Garland D, Green J, Gringras P, Jones G, Law J, Le Couteur AS, Macdonald G, McColl EM, Morris C, Rodgers J, Simonoff E, Terwee CB, Williams K. Systematic review of tools to measure outcomes for young children with autism spectrum disorder. *Health Technol Assess*. 2015 Jun;19(41):1-506
- McConachie H, Livingstone N, Morris C, Beresford B, Le Couteur A, Gringras P, Garland D, Jones G, Macdonald G, Williams K, Parr JR. Parents Suggest Which Indicators of Progress and Outcomes Should be Measured in Young Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018 Apr;48(4):1041-1051

Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ È in favore del nessun trattamento ○ Probabilmente è in favore del nessun trattamento ○ Non è in favore né del nessun trattamento né dell'intervento ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non so	Per i dettagli sugli effetti si veda il testo della Linea Guida	Voto: 10 probabilmente a favore dell'intervento 4 non in favore nè del nessun trattamento né dell'intervento 1 astenuto 3 assenti alla votazione 15 membri votanti
Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
● Costi molto elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non so	Vedi il report di analisi economica	
Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie Qual'è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Vedi report di analisi economica	

Costo efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del nessun trattamento ○ Probabilmente del nessun trattamento ○ Non è in favore né del nessun trattamento né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso	Vedi report di analisi economica	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ● Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	La valutazione effettuata con l'aggiornamento del marzo 2023 non ha identificato ulteriori informazioni rispetto a quanto già reperito dalla ricerca sistematica della letteratura condotta su CENTRAL, OVID/Medline, Embase, Cinhal, PsycINFO e Web of Science, aggiornata al 7 agosto 2019 e senza limitazioni di anno o di disegno di studio. Erano state intercettate 468 citazioni dalle banche dati e 5 dai trial register. Delle 290 citazioni rimaste dopo l'eliminazione dei duplicati, 55 sono state selezionate per la valutazione in full text. Nessuno studio riportava dati utili sull'equità.	

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so	La valutazione effettuata con l'aggiornamento del marzo 2023 non ha identificato ulteriori informazioni rispetto a quanto già reperito dalla ricerca sistematica della letteratura condotta su CENTRAL, OVID/Medline, Embase, Cinhal, PsycINFO e Web of Science, aggiornata al 7 agosto 2019 e senza limitazioni di anno o di disegno di studio. Erano state intercettate 468 citazioni dalle banche dati e 5 dai trial register. Delle 290 citazioni rimaste dopo l'eliminazione dei duplicati, 55 sono state selezionate per la valutazione in full text. Dati sull'accettabilità del trattamento con TEACCH erano presenti in 10 studi (al Saad, 2000; Brower-Breitwieser *et al.*, 2008, Deprez, 2004; Durnik *et al.*, 2000; Preece *et al.*, 2000; Bajunaid, 2011; Probst & Glen, 2011; Boyd *et al.*, 2014; Turner-Brown *et al.*, 2019; Welterlin *et al.*, 2012) **ACCETTABILITÀ PER BAMBINI E ADOLESCENTI CON ASD** Brower-Breitwieser e collaboratori (Brower-Breitwieser *et al.*, 2008) negli USA, ricerca di laboratorio basata sul funzionamento operante per valutare le preferenze di 2 bambini e un adolescente con ASD rispetto ad ABA e TEACCH, durante 6 sessioni, (disegno crossover). I partecipanti non mostravano una chiara preferenza di una procedura rispetto all'altra (ABA: 54% delle scelte vs TEACCH: 46% delle scelte). **ACCETTABILITÀ PER GENITORI DI BAMBINI E ADOLESCENTI CON ASD** Probst & Glen (Probst & Glen, 2011) conducevano interviste a 24 genitori di bambini con ASD nel corso di un programma di addestramento sul TEACCH in Germania. Di seguito dei questionari di interesse somministrati: a) Questionario di valutazione genitoriale dell'implementazione della formazione di gruppo: la formazione era valutata positivamente in termini di qualità complessiva (82% molto soddisfatto, 18% soddisfatto), qualità dei docenti (84% molto soddisfatto, 15% soddisfatto, 1% piuttosto insoddisfatto), atmosfera di gruppo (93% molto soddisfatto, 7% soddisfatto) e qualità del manuale per i genitori (78% molto soddisfatto, 20% soddisfatto, 2% insoddisfatto); b) Valutazione genitoriale degli effetti dell'addestramento TEACCH sulla vita familiare quotidiana: Il 70-90% dei genitori valotava in modo fortemente positivo gli effetti della formazione sulla vita familiare quotidiana a 3 mesi dal completamento della formazione. I risultati considerati erano i seguenti: miglioramento delle competenze dei genitori; miglioramento della salute dei genitori; miglioramento del clima familiare; valida concettualizzazione dell'autismo; formazione pratica; genitori come insegnanti; trasferibilità al servizio di supporto. c) Questionario sull'esperienza del diario domestico: I protocolli di questo strumento contenevano una descrizione dettagliata di come sono stati messi in pratica i metodi presentati nei corsi di	

	formazione, come "implementazione degli orari giornalieri". 12 dei 16 genitori intervistati riportavano una o più implementazioni di metodi di insegnamento strutturato nella vita quotidiana. I metodi più frequentemente riportati includevano "orari", "organizzazione fisica" e "organizzazione dei compiti". In Turner-Brown e collaboratori (Turner-Brown *et al.*, 2019) per quanto riguarda la partecipazione al programma, il 77% delle famiglie aveva completato tutte le 20 sessioni a casa, il 13% 19 sessioni a casa e tre famiglie avevano completato rispettivamente 18, 17 e 15 sessioni a casa. Anche le sessioni di gruppo sono state partecipate: il 100% delle famiglie hanno partecipato alla prima riunione di gruppo introduttiva dei genitori e l'83% a tutte e quattro. Gli autori hanno inoltre riscontrato miglioramenti significativi nel benessere generale dei genitori, misurati con la scala RAND-36, sia come punteggio composto che considerando i singoli subtest di salute mentale, vitalità, limitazioni emotive e funzionamento sociale. Abbiamo poi valutato l'accettabilità da parte dei bambini con ASD attraverso la stima della ritenzione in trattamento dei partecipanti, calcolata con i dati estratti dagli RCT inclusi. I risultati sono riportati in **APPENDICE A**. Tra gli studi non randomizati, in Boyd e collaboratori (Boyd *et al.*, 2004) i dropout erano pari a 6/85 (7%) nel braccio TEACCH e a 3/59 (5%) nel braccio TAU. **ACCETTABILITÀ PER INSEGNANTI** Al-Saad (al Saad, 2000) valutava l'implementazione di un programma TEACCH della durata di un anno per bambini con ASD in Kuwait. Lo studio riportava che gli insegnanti evidenziavano diverse debolezze nell'implementazione del programma, tra le quali spiccava l'ambiente di insegnamento stressante, causato da problematiche specifiche quali aspettative di ruolo frustrate, l'ambiguità del ruolo rivestito, carichi di lavoro eccessivi, e inappropriatezza dell'ambiente di lavoro. Deprez (Deprez, 2004) somministrava un questionario a 105 individui (27% insegnanti, 32% educatori, 6% logopedisti, 8% infermieri, 23% altro; 78% donne) che seguivano un corso sul TEACCH per bambini e adolescenti con ASD nei 5 anni precedenti. In base alle risposte degli insegnanti, tra le pratiche considerate più utili tra quelle presentate durante la formazione c'erano la strutturazione delle attività (37%), gli ausili visivi (34%), la strutturazione dello spazio (24%), la strutturazione del tempo (19%), l'individualizzazione (19%), la strutturazione generale (12%), o tutti gli aspetti del corso (6%), mentre il 24% non ha risposto. Seguendo il corso, i partecipanti dichiaravano di aver effettivamente cambiato l'approccio al proprio lavoro nei seguenti elementi: la strutturazione dello spazio (43%), gli ausili visivi (40%), la strutturazione delle attività (37%), la strutturazione del tempo (32%), l'Individualizzazione (22%), tutto (7%), mentre il 27% non ha risposto. Infine, il 54% degli intervistati indicava che il corso sul	

	TEACCH aveva avuto un impatto importante sul proprio lavoro, mentre per il 32% aveva avuto un impatto medio e per il 6% un impatto debole. Secondo Durnik e collaboratori (Durnik *et al.*, 2000), somministrava un questionario a 250 individui che avevano seguito un corso sul TEACCH in Svezia nei 4 anni precedenti. Oltre il 70% degli intervistati dichiarava di ritenere la formazione "eccellente", mentre il restante gruppo la definiva "buona/soddisfacente". Le caratteristiche più apprezzate erano "il programma giornaliero", "il sistema di lavoro/l'organizzazione" e "la struttura della classe/vita di gruppo". Altri elementi menzionati sono stati "l'indipendenza", "il comportamento sul lavoro", "il giorno della teoria" e "la comunicazione". La maggior parte dei partecipanti riteneva che avrebbe fatto "un grande uso" della formazione in futuro. Circa un terzo pensava che la formazione sarebbe stata di "grande utilità" in futuro. Tra le osservazioni più comuni dei partecipanti c'era che credevano che il TEACCH sarebbe stato applicabile alla pratica quotidiana e che la formazione ricevuta sarebbe servita come strumento educativo. Un altro commento era che la formazione aveva aumentato la loro comprensione dell'autismo. Secondo Bajunaid (Bajunaid, 2011), che ha condotto un'intervista a 50 partecipanti del Texas Council of Administrators of Special Education (TCASE), impiegati nel Centro Servizi Educativi (ESC). L'indagine mirava a valutare se ci fossero differenze significative nelle preferenze relative all'uso di interventi per studenti con ASD. Nessun operatore dichiarava di fornire un approccio unico per tutti i clienti, solo uno (2%) proponevano un approccio unico con modifica individuale, mentre la maggioranza degli intervistati (80%) proponeva un approccio individuale. Il 18% non ha fornito alcuna risposta. Alla domanda se avevano un intervento preferito, il 64% degli intervistati ha risposto di no, il 18% degli intervistati ha risposto di sì, con 3 che hanno fornito il nome dell'approccio (ABA), e il 18% non ha risposto. La maggior parte degli intervistati preferiva ABA o il TEACCH, interventi meno preferiti erano il Discrete Trail Training (DTT) e l'Early Intensive Behavioral Intervention (EIBI). **ACCETTABILITÀ PER ALTRI STAKEHOLDER** Deprez (Deprez, 2004) somministrava un questionario a 105 individui (27% insegnanti, 32% educatori, 6% logopedisti, 8% infermieri, 23% altro; 78% donne) che avevano seguito un corso sul TEACCH per bambini e adolescenti con ASD nei 5 anni precedenti. Per quanto riguarda l'accettabilità del corso TEACCH da parte dei manager: la maggior parte delle persone riteneva che il proprio manager fosse pienamente convinto (70,5%) o moderatamente convinto (16,2%) dell'utilità della propria partecipazione a questa formazione. Il 30% dei partecipanti era venuto da solo dalla propria istituzione, i rimanenti aveva seguito il corso in compagnia di un collega (26,7%) o di più collaboratori (40,9%). **ACCETTABILITÀ: CONSIDERAZIONI GENERALI, FEDELTÀ AL TRATTAMENTO**	

	In Preece e collaboratori (Preece *et al.*, 2000), che riassumeva lo sviluppo dei servizi TEACCH nel Regno Unito nel decennio precedente, tra le sfide significative affrontate sia dai fornitori di servizi TEACCH che dagli individui con ASD e dalle loro famiglie gli autori riportavano: a) lo scetticismo, a sua volta dovuto a tre motivi principali: i. Avversione al cambiamento (l'adozione di TEACCH è stata vista come qualcosa che era stato introdotto "dall'alto", con poche consultazioni. Molti la vedevano come una "moda", da abbandonare, a sua volta, a favore di un altro approccio); ii. Disprezzo del linguaggio (antipatia verso termini viti come etichettature, del tipo "alto funzionamento" e "basso funzionamento"; si è osservata intolleranza verso i relatori che utilizzano termini come ritardo mentale), iii. Preoccupazioni circa l'adozione di approcci esterni (il TEACCH viene dagli USA); b) I servizi per l'ASD erano considerati come servizi a parte (contrapposizione tra servizi per l'ASD ad alto profilo e di alta qualità verso altri servizi di qualità più bassa); c) l'immagine dell'autismo, in termini di discrepanza tra le percezioni e le aspirazioni degli operatori riguardo al lavoro sul territorio e la realtà quotidiana. Per quanto riguarda le evidenze provenienti dagli studi di efficacia, Boyd 2004 (Boyd *et al.*, 2014) riportava che sulla base delle misure di fedeltà al trattamento (fidelity), le classi mantenevano nel tempo la fedeltà al rispettivo modello, ma era riportata anche una sovrapposizione tra i modelli. Su una scala che va da 1 (implementazione assente/minima) a 5 (implementazione completa), TEACCH otteneva 4.3 (SD=0.45) rispetto alla misura del modello TEACCH, 4.0 (SD=0.45) rispetto alla misura del modello LEAP e 4.2 (SD=0.38) rispetto alla misura di qualità. Nello studio di Turner-Brown 2019 (Turner-Brown L, 2019) la fedeltà al trattamento, valutata con i FITT Fidelity Forms, era piuttosto elevata, con una media del 94 % (SD= 4,7; range 64-100%). Nello studio di Welterlin e collaboratori (Welterlin *et al.*, 2012) è stata effettuata una valutazione della fedeltà del trattamento ma i relativi risultati non sono stati riportati. **Bibliografia** • al Saad, S. Implementation of an Educational Program for Children with Autism: The Case of Kuwait. International Journal of Mental Health 2000;29(2):32–43. http://www.jstor.org/stable/41344937 • Bajunaid, MA. An investigation of characteristics of programs and services in schools serving individuals with autism spectrum disorders. Dissertation Abstracts International Section A: Humanities and Social Sciences; 2011 • Boyd BA, Hume K, McBee MT, Alessandri M, Gutierrez A, Johnson L, Sperry L, Odom SL. Comparative efficacy of LEAP, TEACCH and non-model-specific special education programs	

	for preschoolers with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2014 Feb;44(2):366-80 • Brower-Breitwieser CM, Miltenberger RG, Gross A, Fuqua RW, Breitwieser J. The use of concurrent operants preference assessment to evaluate choice of interventions for children diagnosed with autism. *Int J Behav Consult Ther*. 2008;4(3), 270–278 • Deprez, M. Before and after the TEACCH training: Participants' perceptions. [Avant et apres la formation TEACCH: Les perceptions des participants.]. Revue Francophone de la Déficience Intellectuelle 2004;15(1):75-91 • Durnik M, Dougherty JM, Andersson T, Persson B, Björevall GB, Emilsson B. Influence of the TEACCH Program in Sweden. *International Journal of Mental Health* 2000;29(1):72–87. http://www.jstor.org/stable/41344931 • Preece D, Lovett K, Lovett P, Burke C. The Adoption of TEACCH in Northamptonshire, UK: A Unique Collaboration Between a Voluntary Organization and a Local Authority. *International Journal of Mental Health.* 2000;29(2):19–31 • Probst P, Glen I. TEACCH-based interventions for families with children with autism spectrum disorders: Outcomes of a parent group training study and a home-based child-parent training single case study. *Life Span Disabil*. 2011:111-138 • Turner-Brown L, Hume K, Boyd BA, Kainz K. Preliminary Efficacy of Family Implemented TEACCH for Toddlers: Effects on Parents and Their Toddlers with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2019 Jul;49(7):2685-2698 • Welterlin A, Turner-Brown LM, Harris S, Mesibov G, Delmolino L. The home TEACCHing program for toddlers with autism. *J Autism Dev Disord*. 2012 Sep;42(9):1827-35	

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so	La valutazione effettuata con l'aggiornamento del marzo 2023 non ha identificato ulteriori informazioni rispetto a quanto già reperito dalla ricerca sistematica della letteratura condotta su CENTRAL, OVID/Medline, Embase, Cinhal, PsycINFO e Web of Science, aggiornata al 7 agosto 2019 e senza limitazioni di anno o di disegno di studio. Erano state intercettate 468 citazioni dalle banche dati e 5 dai trial register. Delle 290 citazioni rimaste dopo l'eliminazione dei duplicati, 55 sono state selezionate per la valutazione in full text. Dati sulla fattibilità del TEACCH erano presenti in 6 studi (al Saad, 2000; Deprez, 2004; Durnik *et al.*, 2000; Preece *et al.*, 2000; Bajunaid, 2011; Micheli, 2000) Secondo al-Saad (al Saad, 2000), gli insegnanti evidenziavano diverse debolezze nell'implementazione del programma, tra le quali:	

	1) Metodi di insegnamento, istruzioni e direttive insoddisfacenti e inadeguate; dunque c'era probabilmente la necessità di un insegnante-capo specializzato in autismo per la risoluzione dei problemi quotidiani con la propria competenza tecnica. 2) Un bisogno di ampiezza nelle materie curricolari, specialmente riguardo la comunicazione con i bambini. Tra le aree di forza del programma erano rilevate: 1) efficacia delle attività di formazione e del piano di formazione globale; 2) utilità dei gruppi di sostegno dei genitori, che potrebbe essere resa più efficace consentendo ai genitori stessi di gestire i gruppi; 3) efficacia delle attività co-curriculari, come le visite a ristoranti, strutture ricreative e supermercati, che gli insegnanti hanno trovato particolarmente utili per insegnare ai bambini a funzionare all'interno di un ambiente naturale; queste attività hanno inoltre contribuito a ridurre lo stress creato all'interno dell'ambiente scolastico e fornito un ambiente più rilassato per l'interazione bambino-insegnante. Tra i suggerimenti degli insegnanti per una migliore implementazione del programma, questi sottolineavano: 1) l'importanza del processo di pianificazione del gruppo interdisciplinare 2) l'individuazione degli obiettivi 3) La soddisfazione delle esigenze individuali e il pieno godimento delle attività svolte da parte di tutti i soggetti coinvolti: bambini, famiglie e personale, 4) L'importanza di prendere in considerazione, in base al Paese di appartenenza, i punti di forza culturali unici, gli atteggiamenti sociali pubblici nei confronti dell'autismo, il livello dei servizi disponibili, la disponibilità a partecipare delle varie figure impegnate nel trattamento Nello studio viene anche presentata una lista di componenti aggiuntive del trattamento che potrebbero aumentarne l'efficacia: 1) La diagnosi precoce; 2) La normalizzazione nella vita del bambino attraverso un'integrazione graduale in un ambiente naturale; 3) Stabilire una chiara procedura di selezione e ammissione dei partecipanti 4) buon addestramento degli insegnanti e degli altri membri del personale, e ampia formazione degli stessi comprendente lo sviluppo di competenze volte all'ottenimento del supporto familiare e alla capacità di aiutare i membri della famiglia a far fronte alle difficoltà legate alla disabilità dei figli; 5) Fornire anche attività ricreative e professionali e servizi medici ai bambini con ASD, per ridurre comportamenti sociali inappropriati e migliorare le capacità sociali e comunicative dei bambini 6) La valutazione continua sia dei bambini che del programma.	

	Gli autori evidenziano inoltre che l'intenso coinvolgimento della madre e degli altri membri della famiglia, che sono tenuti a lavorare come assistenti insegnanti, potrebbe non essere sempre fattibile. Deprez (Deprez, 2004) ha somministrato un questionario a 105 individui (27% insegnanti, 32% educatori, 6% logopedisti, 8% infermieri, 23% altro; 78% donne) che avevano seguito un corso sul TEACCH per bambini e adolescenti con ASD nei 5 anni precedenti in Belgio. In base alle risposte date dai fruitori del corso, tra gli elementi che hanno facilitato l'implementazione del cambiamento nella pratica clinica gli intervistati indentificavano le collaborazioni interne (32%), la motivazione (12%), il sostegno diretto (10%), gli elementi di educazione personale (10%), l'aiuto esterno (7%), il materiale di lavoro (7%), il rapporto con le famiglie (5%), mentre il 35% non indicava alcuna risposta. Tra gli ostacoli al cambiamento della pratica clinica gli intervistati indicavano la resistenza ai cambiamenti (30%), la mancanza di tempo (20%), i problemi finanziari (13%), l'essere soli durante l'attuazione del programma (8%), le problematiche locali (10%), mentre il 26% ha indicato altri problemi e il 31% non ha risposto (ma solo l'1% ha dichiarato che non ci sono stati problemi nell'attuazione del TEACCH). Durnik e collaboratori (Durnik *et al.*, 2000), somministravano un questionario a 250 individui che avevano seguito un corso sul TEACCH in Svezia nei 4 anni precedenti, i partecipanti segnalavano alcune difficoltà a "iniziare" con l'attuazione del TEACCH e a trasmettere le loro conoscenze ai collaboratori e ai genitori che non avevano partecipato alla formazione. In Preece e collaboratori (Preece *et al.*, 2000), riassumeva lo sviluppo dei servizi TEACCH nel Regno Unito nel decennio precedente, tra le sfide significative affrontate sia dai fornitori di servizi TEACCH che dagli individui con ASD e dalle loro famiglie, riportavano la frammentazione dei servizi: tutti i partner di questo approccio - istruzione, servizi sociali, agenzie di volontariato e salute - avevano agende e priorità diverse, tutti lavoravano in conformità con le diverse legislazioni, tutti avevano doveri e aspettative diverse, tutti erano vincolati sia dal loro budget che da richieste concorrenti da parte di altri utenti del servizio. Inoltre, le diverse agenzie non usavano nemmeno lo stesso linguaggio per descrivere e definire i bambini e i loro bisogni. Bajunaid (Bajunaid, 2011) ha condotto un'intervista a 50 partecipanti del Texas Council of Administrators of Special Education (TCASE), impiegati nel Centro Servizi Educativi (ESC). Riguardo la durata della formazione specifica sul TEACCH, gli intervistati dichiaravano che questa variava da 0 a 400 ore, con una media di 41,6 ore di formazione per operatore. Micheli (Micheli, 2000) dichiarava di aver seguito un protocollo TEACCH in Italia che prevedeva sessioni con un terapeuta ogni cinque bambini, con cinque gruppi di cinque tirocinanti che cambiavano ogni giorno sia ruolo educativo che bambini, al fine di conoscere la variabilità dell'autismo e di sviluppare le diverse competenze richieste dai ruoli. Questo protocollo risultava essere particolarmente apprezzato dai bambini.	

	Bibliografia • al Saad, S. Implementation of an Educational Program for Children with Autism: The Case of Kuwait. *International Journal of Mental Health* 2000;29(2):32–43. http://www.jstor.org/stable/41344937 • Bajunaid, MA. An investigation of characteristics of programs and services in schools serving individuals with autism spectrum disorders. Dissertation Abstracts International Section A: Humanities and Social Sciences; 2011 • Deprez, M. Before and after the TEACCH training: Participants' perceptions. [Avant et apres la formation TEACCH: Les perceptions des participants.]. *Revue Francophone de la Déficience Intellectuelle* 2004;15(1):75-91 • Durnik M, Dougherty JM, Andersson T, Persson B, Björevall GB, Emilsson B. Influence of the TEACCH Program in Sweden. *International Journal of Mental Health* 2000;29(1):72–87. http://www.jstor.org/stable/41344931 • Preece D, Lovett K, Lovett P, Burke C. The Adoption of TEACCH in Northamptonshire, UK: A Unique Collaboration Between a Voluntary Organization and a Local Authority. *International Journal of Mental Health.* 2000;29(2):19–31. http://www.jstor.org/stable/41344936 • Micheli, E. Dealing with the Reality of Autism: A Psychoeducational Program in Milan, Italy. *International Journal of Mental Health.* 2000;29(1), 50–71. http://www.jstor.org/stable/41344930.	

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
PRIORITÀ DEL PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non lo so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	**Piccoli**	Moderati	Grandi		Variano	Non lo so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	**Irrilevanti**		Variano	Non lo so
QUALITÀ DELLE PROVE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	**Importante incertezza o variabilità**	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore di nessun trattamento	Probabilmente a favore di nessun trattamento	Non favorisce né il nessun trattamento né l'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	**Costi elevati**	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore di nessun trattamento	Probabilmente a favore di nessun trattamento	Non favorisce né il nessun trattamento né dell'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	**Nessuno studio incluso**
EQUITÀ	Ridotta	**Probabilmente ridotta**	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Varia	Non lo so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non lo so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non lo so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto	**Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento**	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

APPENDICE A

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	Rischio con Educativo comprensivo individuale			
Stress genitori valutato con: Parenting Stress Index (PSI)_Genitore follow up: intervallo 2 mesi a 6 mesi	La media stress genitori era **0** SD	SMD **0.48 inferiore** (0.84 inferiore a 0.08 maggiore)	-	69 (2 RCT)[1,2]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b]
Abilità cognitive valutato con: Mullen Scle fo Early Learning (MSEL) composite e quotient_Clinico/Ricercatore ; standardscore Scala da: 0 a 100 follow up: intervallo 3 mesi a 6 mesi	La media abilità cognitive era **0**	SMD **0.02 inferiore** (0.51 inferiore a 0.47 maggiore)	-	69 (2 RCT)[1,2]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[b,c]
Imitazione valutato con: Parent interview for Autism-Imitation (PIA)_Clinico/Ricercatore; media punteggio degli item Scala da: 1 a 5 follow up: 6 mesi	La media imitazione era **0**	SMD **0.09 maggiore** (0.50 inferiore a 0.68 maggiore)[d]	-[d]	49 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[b,e,f]
Sintomi core-Comunicazione Interazione sociale valutato con: Diverse scale (PIA social reciprocity, SIB, IRS)_Clinico/Ricercatore follow up: intervallo 3 mesi a 6 mesi	La media sintomi core-Comunicazione Interazione sociale era **0**	SMD **0** (0.49 inferiore a 0.49 maggiore)	-	69 (2 RCT)[1,2]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[b,g]
Abilità di linguaggio recettivo valutato con: Mullen (MSEL) Receptive Quotient_Clinico/Ricercatore follow up: 3 mesi	La media abilità di linguaggio recettivo era **0**	SMD **0.09 maggiore** (0.78 inferiore a 0.97 maggiore)[h]	-[h]	20 (1 RCT)[2]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[b,e,i]

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	Rischio con Educativo comprensivo individuale			
Abilità di linguaggio recettivo valutato con: Parent interview for Autism (PIA)-understanding_Clinico/Ricercatore media punteggio degli item Scala da: 1 a 5 follow up: 6	La media abilità di linguaggio recettivo era **0**	SMD **0.23 inferiore** (0.82 inferiore a 0.36maggiore)[j]	-[j]	49 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[b,e,k]
Abilità di linguaggio recettivo valutato con: Scale of Independent Behavior revised (SIB)-comprehension_Clinico/Ricercatore follow up: 3 mesi	La media abilità di linguaggio recettivo era **0**	SMD **0.22 maggiore** (0.66 inferiore a 1.10 maggiore)[l]	-[l]	20 (1 RCT)[2]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[b,e,i]
Abilità di linguaggio espressivo valutato con: Mullen (MSEL)-Expressive Quotient_Clinico/Ricerctaore follow up: 3 mesi	La media abilità di linguaggio espressivo era **0**	SMD **0.15 inferiore** (1.03 inferiore a 0.73 maggiore)[m]	-[m]	20 (1 RCT)[2]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[b,e,i]
Abilità di linguaggio espressivo valutato con: Scale of Independent Behavior revised (SIB)-expressive_Clinico/Ricercatore follow up: 3 mesi	La media abilità di linguaggio espressivo era **0**	SMD **0.27 maggiore** (0.61 inferiore a 1.15 maggiore)[n]	-[n]	20 (1 RCT)[2]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[b,e,i]
Ritenzione in trattamento valutato con: Numero di partecipanti rimasti in trattamento follow up: intervallo 3 mesi a 6 mesi	Popolazione in studio		**RR 1.05** (0.89 a 1.25)	141 (3 RCT)[1,2,3]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA [b,g]
	86 per 100	90 per 100 (76 to 100)			

* **Il rischio nel gruppo di intervento** (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e **sull'effetto relativo** dell'intervento (e il suo IC al 95 %).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	Rischio con Educativo comprensivo individuale			

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE Working Group
Qualità Alta: Siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato
Qualità Moderata: Siamo moderatamente fiduciosi nella stima effetto: l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso
Qualità Bassa: la nostra fiducia nella stima effetto è limitata: l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato
Qualità Molto Bassa : Abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto: l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Spiegazioni

a. Tutti gli studi rischio non chiaro per performance bias (cecità dei partecipanti e del personale, alto rischio per il detection bias (cecità del valutatore), rischio non chiaro per reporting bias e allocation concealment. Uno studio rischio non chiaro di bias di selezione (generazione sequenza randomizzazione)
b. Abbassato di due livelli perchè il campione ha una bassa numerosità, basso numero di eventi (OIS not met) e c'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia benefici apprezzabili che danni apprezzabili
c. Tutti sono stati giudicati con rischio non chiaro per i bias: allocation concealment (metodo di assegnazione dei partecipanti ai gruppi), performance (cecità dei partecipanti e del personale), reporting. Uno studio è stato giudicato con rischio non chiaro per il bias di selezione generazione della sequenza randomica.
d. SMD 0,09 (-0.50; 0.68)
e. Abbassato di un livello perchè il dato proviene da un unico studio con pochi partecipanti, quindi, è poco rappresentativo e non generalizzabile alla popolazione considerata dai criteri di inclusione.
f. Lo studio è stato giudicato a rischio di non chiaro per selection bias (allocation concelment), performance bias, reporting bias.
g. Tutti gli studi presentano rischio non chiaro per per il performance bias (cecità dei partecipanti e del personale), studi rischio non chiaro per reporting bias e allocation concealment. Uno studio rischio non chiaro di bias di selezione (generazione sequenza di randomizzazione)
h. SMD 0,09 (-0.78; 0.36)
i. Lo studio è stato giudicato a rischio non chiaro per selection bias (entrambi) e performance bias e selective reporting bias
j. SMD -0.23 (-0.82; 0.36)

k. Lo studio è stato giudicato a rischio non chiaro per il metodo di assegnazione dei partecipanti (allocation concelment), performance bias e selective reporting bias
l. SMD 0.22 (-0.6; 1.1)
m. SMD -0,15 (-1.03; 0.73)
n. SMD 0.27 (-0.61; 1.15)
o.

Bibliografia

1. Turner-Brown L, Hume K, Boyd BA, Kainz K. Preliminary Efficacy of Family Implemented TEACCH for Toddlers: Effects on Parents and Their Toddlers with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2019 Jul;49(7):2685-2698
2. Welterlin A, Turner-Brown LM, Harris S, Mesibov G, Delmolino L. The home TEACCHing program for toddlers with autism. *J Autism Dev Disord*. 2012 Sep;42(9):1827-35
3. Tanet A, Hubert-Barthelemy A, Clément MN, Soumille F, Crespin GC, Pellerin H, Allaert FA, Cohen D, Saint-Georges C; GPIS study group. Developmental and sequenced one-to-one educational intervention (DS1-EI) for autism spectrum disorder and intellectual disability: a two-year interim report of a randomized single-blind multicenter controlled trial. *BMC Pediat*r. 2020 May 29;20(1):263

Tabella GRADE delle evidenze

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Educativo comprensivo individuale	nessun intervento o treatment as usual	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Stress genitori (follow up: intervallo 2 mesi a 6 mesi; valutato con: Parenting Stress Index (PSI)_Genitore)												
2[1,2]	studi randomizzati	serio[a]	non importante	non importante	molto serio[b]	nessuno	42	27	-	SMD **0.48 SD inferiore** (0.84 inferiore a 0,08 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Abilità cognitive (follow up: intervallo 3 mesi a 6 mesi; valutato con: Mullen Scle fo Early Learning (MSEL) composite e quotient_Clinico/Ricercatore; standardscore; Scala da: 0 a 100)												
2[1,2]	studi randomizzati	serio[c]	non importante	non importante	molto serio[b]	nessuno	42	27	-	SMD **0,02 SD inferiore** (0.51 inferiore a 0.47 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Imitazione (follow up: 6 mesi; valutato con: Parent interview for Autism-Imitation (PIA)_Clinico/Ricercatore; media punteggio degli item; Scala da: 1 a 5)												
1[1]	studi randomizzati	serio[d]	non importante	serio[e]	molto serio[b]	nessuno	32	17	-	SMD **0,09 maggiore** (0.50 inferiore a 0.68 maggiore)[f]	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Sintomi core-Comunicazione Interazione sociale (follow up: intervallo 3 mesi a 6 mesi; valutato con: Diverse scale (PIA social reciprocity, SIB, IRS)_Clinico/Ricercatore)												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Educativo comprensivo individuale	nessun intervento o treatment as usual	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
2[1,2]	studi randomizzati	serio[g]	non importante	non importante	molto serio[b]	nessuno	42	27	-	SMD **0 SD** (0.49 inferiore a 0.49 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO

Abilità di linguaggio recettivo (follow up: 3 mesi; valutato con: Mullen (MSEL) Receptive Quotient_Clinico/Ricercatore)

1[2]	studi randomizzati	molto serio[h]	non importante	serio[e]	molto serio[b]	nessuno	10	10	-	SMD **0.09 maggiore** (0.78 inferiore a 0.97 maggiore)[i]	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO

Abilità di linguaggio recettivo (follow up: 6; valutato con: Parent interview for Autism (PIA)-understanding_Clinico/Ricercatore media punteggio degli item; Scala da: 1 a 5)

1[1]	studi randomizzati	serio[j]	non importante	serio[e]	molto serio[b]	nessuno	32	17	-	SMD **0.23inferiore** (0.82 inferiore a 0.36 maggiore)[k]	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO

Abilità di linguaggio recettivo (follow up: 3 mesi; valutato con: Scale of Independent Behavior revised (SIB)-comprehension_Clinico/Ricercatore)

1[2]	studi randomizzati	molto serio[h]	non importante	serio[e]	molto serio[b]	nessuno	10	10	-	SMD **0.22 maggiore** (0.66 inferiore a 1.10 maggiore)[l]	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO

Abilità di linguaggio espressivo (follow up: 3 mesi; valutato con: Mullen (MSEL)-Expressive Quotient_Clinico/Ricerctaore)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Educativo comprensivo individuale	nessun intervento o treatment as usual	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1[2]	studi randomizzati	molto serio[h]	non importante	serio[e]	molto serio[b]	nessuno	10	10	-	SMD **0.15 inferiore** (1.03 inferiore a 0.73 maggiore)[m]	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Abilità di linguaggio espressivo (follow up: 3 mesi; valutato con: Scale of Independent Behavior revised (SIB)-expressive_Clinico/Ricercatore)												
1[2]	studi randomizzati	molto serio[h]	non importante	serio[e]	molto serio[b]	nessuno	10	10	-	SMD **0.27 maggiore** (0.61inferiore a 1.15 maggiore)[n]	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Ritenzione al trattamento (follow up: intervallo 3 mesi a 6 mesi; valutato con: numero di partecipanti che completano il trattamento)												
3[1,2,3]	studi randomizzati	serio[g]	non importante	non importante	molto serio[b]	nessuno	72/78 (92.3%)	54/63 (85.7%)	RR 1.05 (0.89 a 1.25)	**4 più per 100** (da 9 meno a 21 più)	⊕◯◯◯ Molto bassa	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

Spiegazioni

a. Tutti gli studi rischio non chiaro per performance bias (cecità dei partecipanti e del personale, alto rischio per il detection bias (cecità del valutatore), rischio non chiaro per reporting bias e allocation concealment. Uno studio rischio non chiaro di bias di selezione (generazione sequenza randomizzazione)

b. Abbassato di due livelli perchè il campione ha una bassa numerosità, basso numero di eventi (OIS not met) e c'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia benefici apprezzabili che danni apprezzabili

c. Tutti sono stati giudicati con rischio non chiaro per i bias: allocation concealment (metodo di assegnazione dei partecipanti ai gruppi), performance (cecità dei partecipanti e del personale), reporting. Uno studio è stato giudicato con rischio non chiaro per il bias di selezione generazione della sequenza randomica.
d. Lo studio è stato giudicato a rischio di non chiaro per selection bias (allocation concelment), performance bias, reporting bias.
e. Abbassato di un livello perchè il dato proviene da un unico studio con pochi partecipanti, quindi, è poco rappresentativo e non generalizzabile alla popolazione considerata dai criteri di inclusione.
f. SMD 0,09 (-0.50; 0.68)
g. Tutti gli studi presentano rischio non chiaro per per il performance bias (cecità dei partecipanti e del personale), studi rischio non chiaro per reporting bias e allocation concealment. Uno studio rischio non chiaro di bias di selezione (generazione sequenza di randomizzazione)
h. Lo studio è stato giudicato a rischio non chiaro per selection bias (entrambi) e performance bias e selective reporting bias
i. SMD 0,09 (-0.78; 0.36)
j. Lo studio è stato giudicato a rischio non chiaro per il metodo di assegnazione dei partecipanti (allocation concelment), performance bias e selective reporting bias
k. SMD -0.23 (-0.82; 0.36)
l. SMD 0.22 (-0.66; 1.1)
m. SMD -0,15 (-1.03; 0.73)
n. SMD 0.27 (-0.61; 1.15)

Bibliografia

1. Turner-Brown L, Hume K, Boyd BA, Kainz K. Preliminary Efficacy of Family Implemented TEACCH for Toddlers: Effects on Parents and Their Toddlers with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2019 Jul;49(7):2685-2698
2. Welterlin A, Turner-Brown LM, Harris S, Mesibov G, Delmolino L. The home TEACCHing program for toddlers with autism. *J Autism Dev Disord*. 2012 Sep;42(9):1827-35
3. Tanet A, Hubert-Barthelemy A, Clément MN, Soumille F, Crespin GC, Pellerin H, Allaert FA, Cohen D, Saint-Georges C; GPIS study group. Developmental and sequenced one-to-one educational intervention (DS1-EI) for autism spectrum disorder and intellectual disability: a two-year interim report of a randomized single-blind multicenter controlled trial. *BMC Pediatr*. 2020 May 29;20(1):263

FOREST PLOT

Funzionamento globale valutato con strenght and difficulty questionnaire (SDQ)_valutata da genitore scala da 0 a 40, [punteggi minori corrispondono a prestazioni/esiti migliori]

Study or Subgroup	TEACCH Mean	TEACCH SD	TEACCH Total	No treat or TAU Mean	No treat or TAU SD	No treat or TAU Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.1.1 SDQ								
Ichikawa 2013	14.4	4.7	5	12.5	3.2	6	100.0%	1.90 [-2.95, 6.75]
Subtotal (95% CI)			**5**			**6**	**100.0%**	**1.90 [-2.95, 6.75]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.77 (P = 0.44)								
Total (95% CI)			**5**			**6**	**100.0%**	**1.90 [-2.95, 6.75]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.77 (P = 0.44)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Stress dei genitori valutato con Parenting Stress Index (PSI) valutata da genitore. [punteggi minori corrispondono a prestazioni/esiti migliori]

Study or Subgroup	TEACCH Mean	TEACCH SD	TEACCH Total	No treat or TAU Mean	No treat or TAU SD	No treat or TAU Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.1.1 PSI								
Turner-Brown 2019	69.24	28.48	32	83.58	22.75	17	68.7%	-0.53 [-1.13, 0.07]
Welterlin 2012	242.4	41.5	10	265.2	70	10	31.3%	-0.38 [-1.27, 0.51]
Subtotal (95% CI)			**42**			**27**	**100.0%**	**-0.48 [-0.98, 0.01]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.08, df = 1 (P = 0.78); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 1.91 (P = 0.06)								
Total (95% CI)			**42**			**27**	**100.0%**	**-0.48 [-0.98, 0.01]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.08, df = 1 (P = 0.78); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 1.91 (P = 0.06)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Abilità cognitive valutate con Mullen Scale of Early Learning (MSEL) composite e quotient valutata da Clinico/Ricercatore [punteggi maggiori corrispondono a prestazioni/esiti migliori]

Study or Subgroup	TEACCH Mean	TEACCH SD	TEACCH Total	No treat or TAU Mean	No treat or TAU SD	No treat or TAU Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.3.1 Mullen tot								
Turner-Brown 2019	67.1	23.39	32	70.33	23.16	17	69.1%	-0.14 [-0.73, 0.45]
Welterlin 2012	63.7	17.4	10	58.1	25	10	30.9%	0.25 [-0.63, 1.13]
Subtotal (95% CI)			**42**			**27**	**100.0%**	**-0.02 [-0.51, 0.47]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.51, df = 1 (P = 0.48); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 0.07 (P = 0.94)								
Total (95% CI)			**42**			**27**	**100.0%**	**-0.02 [-0.51, 0.47]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.51, df = 1 (P = 0.48); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 0.07 (P = 0.94)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Imitazione valutata con il subtest Parent Interview for Autism (PIA)-Imitation Scala da 1 a 5 valutata da Clinico/Ricercatore. [punteggi maggiori corrispondono a prestazioni/esiti migliori]

Study or Subgroup	TEACCH Mean	TEACCH SD	TEACCH Total	No treat or TAU Mean	No treat or TAU SD	No treat or TAU Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
1.3.1 PIA_imitation								
Turner-Brown 2019	3.28	1.05	32	3.19	0.9	17	100.0%	0.09 [-0.50, 0.68]
Subtotal (95% CI)			**32**			**17**	**100.0%**	**0.09 [-0.50, 0.68]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.29 (P = 0.77)								
Total (95% CI)			**32**			**17**	**100.0%**	**0.09 [-0.50, 0.68]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.29 (P = 0.77)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Sintomi core-Comunicazione Interazione sociale valutato con scale diverse: Scale of Independent Behavior revised (SIB), Parent Interview for Autism (PIA), Interaction Rating Scale (IRS) valutata da Clinico/Ricercatore. [punteggi maggiori corrispondono a prestazioni/esiti migliori]

Study or Subgroup	TEACCH Mean	TEACCH SD	TEACCH Total	No treat or TAU Mean	No treat or TAU SD	No treat or TAU Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.4.1 PIA_social reciprocity								
Turner-Brown 2019	3.62	0.46	32	3.69	0.32	17	69.3%	-0.16 [-0.75, 0.42]
Subtotal (95% CI)			**32**			**17**	**69.3%**	**-0.16 [-0.75, 0.42]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.55 (P = 0.58)								
1.4.2 SIB								
Welterlin 2012	18.4	7.3	10	16	5	10	30.7%	0.37 [-0.52, 1.25]
Subtotal (95% CI)			**10**			**10**	**30.7%**	**0.37 [-0.52, 1.25]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.81 (P = 0.42)								
Total (95% CI)			**42**			**27**	**100.0%**	**-0.00 [-0.49, 0.49]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.96, df = 1 (P = 0.33); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 0.01 (P = 0.99)								
Test for subgroup differences: Chi² = 0.96, df = 1 (P = 0.33), I² = 0%								

Abilità di linguaggio recettivo valutata con Mullen Scale for Early Learning (MSEL)-Receptive, Parent Interview for Autism (PIA)-understanding, Scale of Independent Behavior revised (SIB)-comprehension valutata da Clinico/Ricercatore. [punteggi maggiori corrispondono a prestazioni/esiti migliori]

Study or Subgroup	TEACCH Mean	TEACCH SD	TEACCH Total	No treat or TAU Mean	No treat or TAU SD	No treat or TAU Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.5.1 Mullen_Receptive								
Welterlin 2012	60.9	26.1	10	58.1	30.8	10	100.0%	0.09 [-0.78, 0.97]
Subtotal (95% CI)			**10**			**10**	**100.0%**	**0.09 [-0.78, 0.97]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.21 (P = 0.83)								
1.5.2 PIA_understanding								
Turner-Brown 2019	2.99	0.84	32	3.18	0.75	17	100.0%	-0.23 [-0.82, 0.36]
Subtotal (95% CI)			**32**			**17**	**100.0%**	**-0.23 [-0.82, 0.36]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.77 (P = 0.44)								
1.5.3 SIB_comprehension								
Welterlin 2012	12	4.7	10	10.9	4.8	10	100.0%	0.22 [-0.66, 1.10]
Subtotal (95% CI)			**10**			**10**	**100.0%**	**0.22 [-0.66, 1.10]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.49 (P = 0.62)								

Test for subgroup differences: Chi² = 0.83, df = 2 (P = 0.66), I² = 0%

Abilità di linguaggio espressivo valutata con Mullen Scale for Early Learning (MSEL)-Expressive, Scale of Independent Behavior revised (SIB) Expressive valutata da Clinico/Ricercatore. [punteggi maggiori corrispondono a prestazioni/esiti migliori]

Study or Subgroup	TEACCH Mean	TEACCH SD	TEACCH Total	No treat or TAU Mean	No treat or TAU SD	No treat or TAU Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.6.1 Mullen_Expressive								
Welterlin 2012	58	21.9	10	62.4	32.6	10	100.0%	-0.15 [-1.03, 0.73]
Subtotal (95% CI)			**10**			**10**	**100.0%**	**-0.15 [-1.03, 0.73]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.34 (P = 0.73)								
1.6.2 SIB_Expression								
Welterlin 2012	16.2	7.1	10	14.2	7.1	10	100.0%	0.27 [-0.61, 1.15]
Subtotal (95% CI)			**10**			**10**	**100.0%**	**0.27 [-0.61, 1.15]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.60 (P = 0.55)								

Test for subgroup differences: Chi² = 0.44, df = 1 (P = 0.51), I² = 0%

Retention: numero di partecipanti che hanno completato il trattamento.

Study or Subgroup	TEACCH Events	TEACCH Total	No treat or TAU Events	No treat or TAU Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
Tanet 2020	31	36	32	36	40.4%	0.97 [0.81, 1.15]
Turner-Brown 2019	31	32	12	17	20.7%	1.37 [1.00, 1.88]
Welterlin 2012	10	10	10	10	38.9%	1.00 [0.83, 1.20]
Total (95% CI)		**78**		**63**	**100.0%**	**1.05 [0.89, 1.25]**
Total events	72		54			

Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 3.80, df = 2 (P = 0.15); I² = 47%
Test for overall effect: Z = 0.61 (P = 0.54)

ANALISI DI SOTTOGRUPPO- Sottogruppo età cronologica: 1) età 2-3 anni; 2) età ≥5 anni.

Esito: Stress dei genitori valutato con Parenting Stress Index (PSI) valutata da genitore [punteggi minori corrispondono a prestazioni/esiti migliori]

Study or Subgroup	TEACCH Mean	TEACCH SD	TEACCH Total	No treat or TAU Mean	No treat or TAU SD	No treat or TAU Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.9.1 età 2-3 anni								
Turner-Brown 2019	69.24	28.48	32	83.58	22.75	17	68.7%	-0.53 [-1.13, 0.07]
Welterlin 2012	242.4	41.5	10	265.2	70	10	31.3%	-0.38 [-1.27, 0.51]
Subtotal (95% CI)			**42**			**27**	**100.0%**	**-0.48 [-0.98, 0.01]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.08, df = 1 (P = 0.78); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 1.91 (P = 0.06)								
1.9.2 età >5 anni								
Ichikawa 2013	213	34.8	5	204	36.3	6	100.0%	0.23 [-0.96, 1.42]
Subtotal (95% CI)			**5**			**6**	**100.0%**	**0.23 [-0.96, 1.42]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.38 (P = 0.70)								

Test for subgroup differences: Chi² = 1.17, df = 1 (P = 0.28), I² = 14.6%

Esito: Sintomi core - Comunicazione Interazione sociale valutata con diverse scale: Scale of Independent Behavior revised (SIB)-Social interaction, Parent Interview for Autism (PIA)-Social reciprocity, Interaction Rating Scale (IRS) valutata da Clinico/Ricercatore. [punteggi maggiori corrispondono a prestazioni/esiti migliori]

Study or Subgroup	TEACCH Mean	TEACCH SD	TEACCH Total	No treat or TAU Mean	No treat or TAU SD	No treat or TAU Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.10.1 età 2-3 anni								
Turner-Brown 2019	3.62	0.46	32	3.69	0.32	17	69.3%	-0.16 [-0.75, 0.42]
Welterlin 2012	18.4	7.3	10	16	5	10	30.7%	0.37 [-0.52, 1.25]
Subtotal (95% CI)			**42**			**27**	**100.0%**	**-0.00 [-0.49, 0.49]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.96, df = 1 (P = 0.33); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 0.01 (P = 0.99)								
1.10.2 età >=5 anni								
Ichikawa 2013	40.2	5.1	5	39.7	6	6	100.0%	0.08 [-1.11, 1.27]
Subtotal (95% CI)			**5**			**6**	**100.0%**	**0.08 [-1.11, 1.27]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.13 (P = 0.89)								

Test for subgroup differences: Chi² = 0.02, df = 1 (P = 0.90), I² = 0%

Report analisi economica

1. METODI

1.1 Literature Review

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura al fine di individuare gli studi che avessero ad oggetto analisi economiche relative al consumo di risorse in termini di tipologia di professionisti che erogano le terapie psicosociali, durata media delle sessioni, perdita di produttività da parte del paziente/caregiver per la gestione dei sintomi propri dello spettro autistico (ASD), nonché studi riguardanti analisi di costo-efficacia sulla medesima categoria di trattamenti psicosociali.

La revisione è stata condotta prendendo in considerazione database scientifici al fine di raccogliere le prove necessarie per condurre la valutazione corrente. L'elenco dei database utilizzati è riportato di seguito:

- PubMed;
- MedLine;
- Embase;
- PsycINFO
- EconLit.

I dati estrapolati da tale revisione della letteratura sono stati utilizzati per informare un'analisi economica per la stima delle risorse mediamente assorbite su base annuale da un bambino/adolescente con ASD.

1.2 Activity Based Costing Analysis

L'analisi economica è stata condotta secondo le metodiche dell'Activity Based Costing (ABC). Tale strumento per la determinazione dell'assorbimento delle risorse e la successiva valutazione del costo pieno dell'intervento oggetto dell'analisi si compone di tre fasi:

10. *Identificazione delle risorse*, in cui sono identificate le risorse necessarie all'erogazione delle terapie farmacologiche in esame, distinguendo ruoli e tempistiche in ciascuna fase nonché i segmenti in cui è scomponibile il processo, permettendo di associare il costo relativo a ciascuna operazione effettuata, o unità di materiale utilizzata, e consentendo di calcolare il costo pieno di tali sub-attività;
11. *Misurazione dei costi*, in cui, identificate le risorse necessarie all'erogazione dei trattamenti considerati, ne è effettuata la misurazione in termini di costo facendo riferimento a fonti quali: Tariffario DRG, Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali, letteratura scientifica.
12. *Valorizzazione dei risultati*: i valori monetari sono attribuiti ai rispettivi driver di costo, permettendo di determinare il valore pieno di ciascuna azione realizzata e del processo di erogazione nel suo complesso [1].

L'analisi economica considera tre macrocategorie di assorbimento risorse legate all'erogazione delle terapie oggetto di analisi:

- costi diretti relativi al training per la formazione dei professionisti (Tabella 1);
- costi diretti relativi all'erogazione della terapia da parte dei professionisti o caregiver precedentemente formati (Tabella 2);
- costi indiretti relativi alle perdite di produttività del caregiver per il tempo destinato all'erogazione della terapia (Tabella 3).

I risultati sono, dunque espressi in termini di costo pieno mensile degli interventi psicosociali oggetto di analisi. Nel presente studio è stata altresì condotta un'analisi univariata al fine di determinare i parametri la cui variazione determina lo scostamento maggiore rispetto ai risultati inizialmente ottenuti.

2. RISULTATI

2.1 Literature Review

Dalla ricerca sistematica della letteratura abbiamo recuperato 473, di cui 290 rimaste dopo l'eliminazione dei duplicati. Sono stati valutati 41 articoli in full-text, di cui 9 sono stati inclusi [4-11] per l'estrazione di driver di costo per informare la presente analisi economica (Figura 1).

Figura 1 - Processo di selezione degli studi

2.2 Analisi economica

2.2.1 Training professionale

Per la determinazione dei costi diretti relativi al dei professionisti atta all'erogazione degli approcci psicosociali qui considerati si è fatto ricorso al report annuale dell'*Agenzia per la Rappresentanza Negoziale nelle Pubbliche Amministrazioni* (ARAN) relativo alle retribuzioni medie pro-capite nella pubblica amministrazione e nel settore privato [2] da cui si è reperito il costo unitario orario per professionista sanitario che interviene nella formazione delle figure direttamente coinvolte nell'erogazione. In particolare, dal momento che si è evidenziata una significativa eterogeneità delle figure coinvolte nella formazione, è stato associato un costo medio orario alle figure degli psicoterapeuti, pedagoghi (al netto di specifici riferimenti a figure cliniche) psicologi ed infermieri basando tale assunzione sul costo orario da rapporto ARAN pressoché sovrapponibile per tali figure e pari in media a €14,30. Il costo medio orario delle figure mediche, non coinvolte nella fase di training ma nelle fasi successive ti erogazione delle terapie considerato nella presente valutazione economica è invece pari a €44,90. Tale costo così determinato è stato pesato per il tempo destinato da ciascuna figura alle sessioni di training (Tabella 1).

Tabella 1 – *Costo/minuto staff, n° sessioni, minuti/sessione di training per terapia TEACCH*

	TEACCH
Costo orario staff	€ 0,24
N° Sessioni	4
N° persone in staff	4
Minuti/sessione	90
Costo Totale training	**€ 343,17**

Le tempistiche del training, in termini di sessioni, numero e tipologia delle figure professionali coinvolte, nonché della durata media di ciascuna sessione, sono stati determinati, così come per la fase di erogazione della terapia (Paragrafo 2.2.2) mediante individuazione di studi reperiti dalla letteratura scientifica. Da tali studi è stato tratto il profilo medio di erogazione (Allegato 1) a cui si è fatto riferimento per la stima dei costi. Per la fase del training, il *Treatment and Education of Autistic and Communication Handicaped Children* (TEACCH) comporta un numero di sessioni da 90 minuti pari a 4 in cui intervengono 4 operatori per ciascuna sessione, per un costo totale stimato pari a €343,17.

2.2.2 Erogazione delle terapie

Al fine di valorizzare l'assorbimento di risorse associato all'erogazione delle terapie oggetto di analisi da parte dei professionisti formati nella fase del training, è stato fatto riferimento al profilo medio di somministrazione ottenuto per ciascuna alternativa terapeutica facendo

ricorso ai trial clinici randomizzati (*randomized controlled trial – RCT*) reperiti nella letteratura scientifica (Allegato 1) [4-11].
Come è possibile evincere dalla Tabella 2, il trattamento TEACCH è associato ad un costo di erogazione pari a €443,73.

Tabella 2 – *Costo orario professionisti, n° sessioni/settimana, n° ore/settimana, costo totale/settimana, costo/sessione del TEACCH*

			TEACCH
	Costo/ora	**N° ope.**	**Ore/sett.**
Medico	€ 44,90	1,40	27,00
Staff	€ 14,30	2,50	27,00
COSTO TOTALE (settimana)			**€ 2.662,39**
N° session (settimana)			6
COSTO TOTALE (per sessione)			**€ 443,73**

ope: operatori

L'elevato costo associato a tale trattamento psicosociale è dovuto all'elevata frequenza delle sessioni di cui si compone il trattamento (con un impegno da parte del personale di circa 27 ore settimanali). Tuttavia, un importante elemento da considerare quando si valuta il costo di erogazione del trattamento psicosociale qui analizzato è il fatto che i team di operatori e clinici intervengono su più pazienti contemporaneamente: a fronte, dunque, di un costo elevato da parte della struttura sanitaria che eroga la terapia, si garantisce un'offerta di assistenza che è tanto più efficace, dal punto di vista della sostenibilità economica, quanto maggiore è il numero di pazienti trattabili in ciascuna sessione tenuta dal team di lavoro. Tale aspetto deve però anche essere bilanciato con la necessità di individuare un numero di pazienti a cui sottoporre la terapia congruo alle necessità assistenziali di ciascuno di essi.
Ulteriore importante aspetto da considerare è che per la stima dell'assorbimento risorse dei professionisti sanitari che erogano la terapia all'interno della struttura assistenziale in cui già operano è più lecito parlare di *costo-opportunità*, dal momento che la spesa associata alle terapie psicosociali rientra già tra le voci di costo della struttura erogante. È dunque corretto affermare che alcune delle terapie qui considerate siano associate ad un significativo costo di erogazione, ma è anche importante considerare che tali costi rientrano in ogni caso tra quelli sostenuti dalla struttura erogante.
Tra gli studi inclusi, Tsang (2007) costituisce un importante outlier in termini di durata media delle sessioni in cui la terapia è erogata. In tale studio, infatti, è riportata una durata del trattamento pari a 7 ore giornaliere, non in linea con quella riportata dalla maggior parte degli studi inclusi nell'analisi (120 minuti). Per tale motivo, è stato deciso di costruire uno

scenario di analisi alternativo in cui non si è considerato l'impatto sui parametri considerati nel modello di valutazione economica dati dall'inclusione dello studio di Tsang nell'analisi. Come è possibile osservare in Tabella 2b, in tale scenario il costo mensile di erogazione della terapia si abbassa significativamente a €205,79/sessione.

Tabella 2b – *Costo orario professionisti, n° sessioni/settimana, n° ore/settimana, costo totale/settimana, costo/sessione del TEACCH – No Tsang (2007)*

			TEACCH
	Costo/ora	**N° ope.**	**Ore/sett.**
Medico	€ 44,90	1,40	12,00
Staff	€ 14,30	2,80	12,00
COSTO TOTALE (settimana)			**€ 1.234,76**
N° session (settimana)			6
COSTO TOTALE (per sessione)			**€ 205,79**

ope: operatori

2.2.3 Costi indiretti

L'analisi ha inoltre preso in considerazione la perdita di produttività in cui incorrono i caregiver dei pazienti per rendere possibile l'erogazione della terapia. Per la realizzazione di tale analisi si è assunto che i caregiver dei pazienti avessero un tasso di occupazione pari al 100%.

Tabella 3 – *Guadagno orario per classe lavorativa e distribuzione caregiver tra le classi lavorative*

CLASSE LAVORATIVA	GUADAGNO ANNUALE *	GUADAGNO ORARIO*	% di caregiver di ciascuna classe lavorativa [3]
Dirigenti	€ 101.096,00	**€ 48,60**	1,30%
Manager (livello intermedio)	€ 54.136,00	**€ 26,03**	4,40%
Impiegato	€ 30.770,00	**€ 14,79**	36,00%
Lavoratore/Apprendista	€ 24.780,00	**€ 11,91**	58,30%

(*) È stata considerata una media di 40 ore lavorative settimanali

Si è altresì assunto che il gruppo di caregiver fosse distribuito, in termini di tipologia di impiego, sulla base dei dati reperiti nel report *Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019* [3] in cui è indicata la percentuale di lavoratori afferenti a quattro macroclassi di impiego, a cui corrispondono altrettante macroclassi remunerative (Tabella 3):

- dirigenti;
- manager di livello intermedio;
- impiegati;
- lavoratori/apprendisti.

Tale distribuzione è stata utilizzata per pesare la perdita di produttività oraria media dei caregiver considerando le macroclassi retributive riportate in Tabella 3.
Per la determinazione dei costi indiretti determinati dalla perdita di produttività dei caregiver, è stato necessario realizzare le seguenti assunzioni:

- indipendentemente dalla categoria di impiego, il numero di ore settimanali lavorative considerato è pari a 40;
- a seconda del trattamento diagnostico considerato, il numero di ore lavorative perse da parte del caregiver è basato sul numero di ore totale di erogazione della terapia pesato per la percentuale di trial in cui era prevista la presenza del caregiver durante le sessioni di terapia per ciascun trattamento considerato;
- tenendo conto che, per ciascuna strategia in cui il setting di erogazione è diverso dal domicilio, è necessario che il caregiver accompagni il paziente presso la struttura sanitaria: per tale ragione è stata assunta una perdita di produttività ulteriore pari ad un'ora per ogni sessione di terapia;
- si è assunto per la determinazione dei risultati del base-case che la totalità dei caregiver non sia beneficiario di Legge 104/1992.

Tabella 4 – *Perdita di produttività totale in termini di ore e di assorbimento di risorse mensile per tipologia di trattamento*

Trattamento	Perdita di produttività (ore/mese)	Perdita di produttività (costo/mese)
TEACCH	60	**€ 842,89**

Sulla base delle assunzioni sopraelencate e le ore mensili di produttività perse riportate in Tabella 4, è stata determinata una perdita di produttività media associata all'erogazione del TEACCH pari a 60 ore mensili per un costo associato pari a €842,89 (Tabella 4).
Nello scenario in cui si esclude lo studio di Tsang (2007) tale perdita di produttività mensile risulta pari a €590,02 (Tabella 4b).

Tabella 4b – *Perdita di produttività totale in termini di ore e di assorbimento di risorse mensile per tipologia di trattamento – No Tsang (2007)*

Trattamento	Perdita di produttività (ore/mese)	Perdita di produttività (costo/mese)
TEACCH	42	**€ 590,02**

2.2.4 Assorbimento di risorse mensile

Dall'analisi di tutti i parametri considerati nello studio, nonché del costo unitario di ciascuno di essi, è stato possibile determinare il costo pieno di gestione mediante terapia TEACCH per la gestione di bambini/adolescenti con diagnosi di ASD. Tale trattamento risulta associato ad un assorbimento di risorse mensile di € 11.835,63 (Tabella 5).

Tabella 5 – *Costo totale mensile per trattamento psicosociale*

Trattame	Costo di	Costo professionisti	Perdita di produttività	COSTI
TEACCH	€ 343,17	€ 10.649,58	€ 842,89	**€**

Escludendo lo studio di Tsang (2007) l'assorbimento di risorse mensile della terapia mediante TEACCH risulta essere pari a €5.872,23 (Tabelle 5b).

Tabella 5b – *Costo totale mensile per trattamento psicosociale*

Trattame	Costo di	Costo professionisti	Perdita di produttività	COSTI
TEACCH	€ 343,17	€ 4.939,04	€ 590,02	**€5.872,23**

2.2.5 Analisi di sensitività univariata

2.2.5.1 Treatment and Education of Autistic and Communication Handicapped Children

Al fine di ridurre l'incertezza che caratterizza i parametri considerati nell'analisi e dunque i risultati ottenuti in termini di costo medio di erogazione delle alternative psicosociali investigate, è stata condotta un'analisi di sensitività deterministica ad un via che tiene conto dei range di scostamento dei parametri analizzati.

Come è possibile osservare in Figura 2, il parametro la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di clinici per sessione erogata: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €13.532,87; al contrario, una riduzione nel numero di clinici, comporta una riduzione del costo medio di gestione del paziente pari a €10,138,40.

Figura 2 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – TEACCH*

Il numero di sessioni durante la settimana in cui interviene personale non medico rientra anch'esso tra i parametri la cui variazione impatta significativamente sui risultati ottenuti nello scenario base: un aumento di tale parametro determina un aumento del costo a €12.800,79, mentre una riduzione in tale numero implica una più modesta contrazione di risorse assorbite per un costo pari a €10.870,48.
Escludendo lo studio di Tsang (2007) i parametri la cui variazione impatta maggiormente sul risultato finale dell'analisi rimangono i medesimi, con un range di variazione massimo che va dai €6.626,56 ai €5.117,91

Figura 2b – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – TEACCH – No Tsang (2007)*

3. CONCLUSIONI

La presente analisi ha cercato di determinare, a livello più alto di accuratezza, mediante la realizzazione di una analisi della letteratura disponibile e la conduzione di un'analisi economica, i costi associati all'erogazione della terapia psicosociale TEACCH per la gestione dei bambini/adolescenti con diagnosi di ASD. Da tale analisi è emerso che l'assorbimento di risorse mensile medio è pari a €11.835,63 (€5.872,23 se si esclude lo studio di Tsang).
I dati impiegati per la stima dell'assorbimento delle risorse associate all'impiego della strategia psicosociale analizzata derivano da trial clinici in cui le alternative sono state

studiate in campioni di bambini/adolescenti con diagnosi di autismo o, in mancanza di trial clinico, reperiti in letteratura grigia. Al fine di irrobustire ulteriormente i risultati ottenuti, è stata condotta su tali parametri un'analisi di sensitività univariata, per individuare le variabili la cui variazione comporta una significativa variazione dei valori medi stimati.
La più importante criticità nella corretta determinazione dei costi associati all'erogazione di tale terapia consiste nell'elevata variabilità riscontrata in letteratura relativa al metodo di gestione del paziente, all'identificazione dei professionisti coinvolti nel processo di cura nonché alla durata e alla frequenza di trattamento e alla percentuale di sessioni erogate presso la clinica o presso il domicilio del paziente. Esistono, infatti, linee guida generiche per la corretta erogazione degli stessi che vengono applicate in maniera differente da ciascuna struttura sulla base sia della disponibilità di risorse (in termini di personale coinvolto, spazi, ecc…) sia del grado di gravità della condizione che caratterizza il campione coinvolto. Tale variabilità determina un elevato grado di incertezza riguardo i costi associati al trattamento: tale scenario sottolinea una bassa robustezza delle evidenze e rende dunque auspicabile sia la realizzazione di studi più accurati che colmino le lacune riscontrate in letteratura sia la determinazione di linee guida più precise che consentano di applicare il trattamento nelle varie strutture con un grado inferiore di variabilità.

BIBLIOGRAFIA

1. Ruggeri M, Basile M, Armuzzi A, Cicchetti A. Activity-based costing and budget analysis of vedolizumab versus conventional treatments in ulcerative colitis and Crohn's disease: Analisi Organizzativa e di Budget Dell'introduzione di Vedolizumab Vs Terapie Tradizionali in Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn. Global & Regional Health Technology Assessment. 4 agosto 2017;4(1):88–99.
2. Agenzia per la Rappresentanza Negoziale nelle Pubbliche Amministrazioni; Retribuzioni Medie Pro-Capite nella Pubblica Amministrazione e nel Settore Privato – Disponibile a: https://www.aranagenzia.it/statistiche-e-pubblicazioni/dati-statistici.html;
3. Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019: L'analisi del mercato retributivo Italiano – dati aggiornati al secondo semestre 2018 – Disponibile a: https://www.jobpricing.it/blog/project/salary-outlook-2019-prima-edizione/;
4. Turner-Brown L, Hume K, Boyd BA, Kainz K. Preliminary Efficacy of Family Implemented TEACCH for Toddlers: Effects on Parents and Their Toddlers with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2019 Jul;49(7):2685-2698
5. Welterlin A, Turner-Brown LM, Harris S, Mesibov G, Delmolino L. The home TEACCHing program for toddlers with autism. *J Autism Dev Disord*. 2012 Sep;42(9):1827-35
6. Boyd BA, Hume K, McBee MT, Alessandri M, Gutierrez A, Johnson L, Sperry L, Odom SL. Comparative efficacy of LEAP, TEACCH and non-model-specific special education programs for preschoolers with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*.

2014 Feb;44(2):366-80
7. D'Elia L, Valeri G, Sonnino F, Fontana I, Mammone A, Vicari S. A longitudinal study of the teacch program in different settings: the potential benefits of low intensity intervention in preschool children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2014 Mar;44(3):615-26
8. Ozonoff S, Cathcart K. Effectiveness of a home program intervention for young children with autism. *J Autism Dev Disord*. 1998 Feb;28(1):25-32
9. Panerai S, Ferrante L, Zingale M. Benefits of the Treatment and Education of Autistic and Communication Handicapped Children (TEACCH) programme as compared with a non-specific approach. *J Intellect Disabil Res*. 2002 May;46(Pt 4):318-27
10. Panerai S, Zingale M, Trubia G, Finocchiaro M, Zuccarello R, Ferri R, Elia M. Special education versus inclusive education: the role of the TEACCH program. J Autism Dev Disord. 2009 Jun;39(6):874-82. Tsang SK, Shek DT, Lam LL, Tang FL, Cheung PM. Brief report: application of the TEACCH program on Chinese pre-school children with autism--Does culture make a difference? *J Autism Dev Disord*. 2007 Feb;37(2):390-6

ALLEGATO 1- analisi economica

TEACCH

	STAFF			CLINICA		CASA		TRAINING	
SOURCE	**Operat**	**Clini**	**Genito**	**min/se**	**sess/s**	**min/se**	**sess/s**	**min/se**	**sessio**
Turner-Brown	1	1				90	1	90	4
Welterlin 2012		1	1			7,5	12		
Boyd 2014									
D'Elia 2014	6			120	6	120	6		
Ozonof 1998		1	1			60	1,5		
Panerai 2002	3	2							
Panerai 2009	3	2							
Panerai 2009	1		1						
Tsang 2007	1			420	6				
Profilo medio	**2,50**	**1,4**	**1**	**270**	**6**	**69,38**	**5,13**	**90**	**4**

(*) L'1 indica la presenza dei genitori/caregiver durante le sessioni erogate con i clinici/operatori

TEACCH (No Tsang)

	STAFF			CLINICA		CASA		TRAINING	
SOURCE	**Operat**	**Clini**	**Genito**	**min/se**	**sess/s**	**min/se**	**sess/s**	**min/se**	**sessio**
Turner-Brown	1	1				90	1	90	4
Welterlin 2012		1	1			7,5	12		
Boyd 2014									
D'Elia 2014	6			120	6	120	6		
Ozonof 1998		1	1			60	1,5		
Panerai 2002	3	2							
Panerai 2009	3	2							
Panerai 2009	1		1						
Profilo medio	**2,80**	**1,4**	**1**	**120**	**6**	**69,38**	**5,13**	**90**	**4**

(*) L'1 indica la presenza dei genitori/caregiver durante le sessioni erogate con i clinici/operatori

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: “In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare intervento educativo comprensivo individuale piuttosto che non usare intervento educativo comprensivo individuale?”
Sulla base di questa valutazione, che ha tenuto conto della natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all’argomento della LG 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 non ha determinato la sussistenza di conflitti tali da necessitare la misura dell'esclusione dalla partecipazione alla formulazione dei giudizi sui criteri del framework EtD e alla votazione sulle raccomandazioni.

Consultazione pubblica

La consultazione pubblica sugli interventi terapeutici abilitativi riabilitativi si è svolta dal 28 novembre 2022 al 27 dicembre 2022. 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).

Il questionario utilizzato per questa consultazione ha previsto anche una domanda aperta ed 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”.

Di seguito vengono riportati i risultati della consultazione pubblica:

	INTERVENTI EDUCATIVI COMPRENSIVI		
	Domanda		**Media dei punteggi assegnati**
	La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.		**3,7**
	La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.		**3,3**
	La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.		**3,4**
	La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.		**3,4**
	Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile).		
N°	**Nome_stakeholder**	**Commenti**	**Risposta del Panel**
1	ETS HEKAUXILIUM ADERENTE FISH		
2	Fondazione Marino per l'autismo ONLUS	La metodologia TEACCH ha portato notevoli benefici sia per quanto riguarda la metodologia che per l'organizzazione dei servizi incluso l'uso di molti strumenti di valutazione ad esso collegati. L a raccomandazione non tiene conto dei risultati positivi e dell'elevata soddisfazione degli utenti perchè non è possibile impostare un RCT per il TEACCH il quale non è un metodo ma una programmazione di servizi. E' un limite della ricerca è questo va adeguatamente evidenziato.	Il gruppo di revisione sistematica ha individuato tre RCT disponibili (Turner-Brown *et al.*, 2019; Welterlin et al., *2012;* Tanet et *al.,* 2020). Il panel ha formulato una **raccomandazione a favore per l'intervento** ritenendo che gli effetti desiderabili siano superiori rispetto agli effetti indesiderabili. Il Panel ha osservato che gli effetti desiderabili dell'intervento erano piccoli, misurati attraverso limitati studi randomizzati controllati, effettuati in popolazioni di bambini di età prescolare e primariamente legati alla riduzione dello stress nei genitori. La valutazione della letteratura su studi osservazionali conferma la presenza di effetti desiderabili che potrebbero essere riscontrati anche in popolazioni di età superiori e per obiettivi clinici diversi. Il Panel ha ritenuto fattibile l'implementazione

			dell'intervento nell'ambito del Sistema Sanitario Nazionale. Il Panel ha posto l'attenzione sul fatto che il TEACCH si configura come un programma di servizi piuttosto che come una specifica tipologia di intervento. Tra le priorità della ricerca, il Panel ha indicato che auspica la produzione, anche nel contesto di Network italiani, di studi randomizzati su modelli di intervento di tipo educativo comprensivo individuale condotti in modo rigoroso e che coinvolgano fasce d'età diverse Considerando che il Programma TEACCH prevede, oltre ad aspetti metodologici relativi alle strategie di trattamento, un sistema organizzato di servizi, è auspicabile che anche questo secondo elemento sia oggetto di ricerca soprattutto ove venga implementato in servizi o reti di servizi, con specifico riferimento alla realtà italiana.
3	AMICO-DI		
4	Ambulatorio Minori di Fondazione Sospiro		
5	ANGSA APS/Onlus	La metodologia TEACCH ha portato notevoli benefici sia per quanto riguarda la metodologia che per l'organizzazione dei servizi incluso l'uso di molti strumenti di valutazione ad esso collegati. La raccomandazione non tiene conto dei risultati positivi e dell'elevata soddisfazione degli utenti perché non è possibile impostare un RCT per il TEACCH il quale non è un metodo ma una programmazione di servizi. E' un limite della ricerca è questo va adeguatamente evidenziato.	Il Panel osserva che lo stakkeholder n.5 ha formulato un commento sovrapponibile allo stakeholder n.2. Si veda quanto risposto al commento n.2.
6	ACT-Italia		

7	AITNE-Associazione Italiana Terapisti della Neuro e Psicomotricita' dell'età evolutiva		
8	A.I.T.O. (Associazione Italiana di Terapia Occupazionale)		
9	Opera don Orione		
10	FIDA	Stesse note della Raccomandazione 3.1	Il Panel osserva che il commento dello stakeholder n.10 si sovrappone a quello fornito per la sezione precedente (interventi comportamentali evolutivi naturalistici focalizzati). Gli studi controllati randomizzati (RCT) sono considerati il più alto livello di evidenza per stabilire associazioni causali nella ricerca clinica e rappresentano il gold standard nella valutazione degli interventi sanitari. Gli RCT si collocano al vertice della gerarchia dei livelli di evidenza per quanto riguarda l'impatto dell'esposizione/intervento sull'esito. Inoltre, gli RCT possono essere progettati sia per interventi farmacologici che non farmacologici. In quest'ultimo caso, i ricercatori devono rispettare specifiche questioni metodologiche legate alla complessità dell'intervento, all'influenza dei caregiver e alle difficoltà di blinding. La letteratura internazionale nel campo dell'ASD riporta diversi RCT per interventi non farmacologici e la presente linea guida include tutti gli studi pubblicati di interesse. Infine, l'adozione del Grades of Recommendation

			Assessment, Development and Evaluation Working Group (GRADE) garantisce la produzione di una sintesi strutturata della letteratura che riflette non solo tutte le migliori prove di efficacia disponibili (RCT), ma include anche l'esperienza clinica, il valore e le preferenze dei pazienti. Per la valutazione dell'efficacia dell'intervento, il Panel ha individuato tre RCT (Turner-Brown *et al.*, 2019; Welterlin et al., *2012;* Tanet et *al.,* 2020).
11	Commissione di Albo Nazionale Educatori Professionali		
12	AITeRP		
13	SIDIN		
14	CABAU, Coop. Soc. Onlus	In relazione alla domanda n. 2, considerato che il Panel riporta correttamente che il TEACCH si configura come "un programma di servizi piuttosto che come una specifica tipologia di intervento", non risulta chiaro in che modo si possa documentare e misurare l'adesione alla raccomandazione, dato che per essere applicata non è sufficiente che all'interno di servizi territoriali sia presente qualche operatore specificatamente formato nell'intervento, bensì sarebbe necessario una complessiva riorganizzazione dei servizi che dovrebbero essere non centralizzati, ma diffusi coinvolgendo in modo organico tutti i contesti di vita dell'utente. In relazione alle domande n. 3, 4 e 5, dalla nostra esperienza, l'effetto del TEACCH risulta essere molto debole, specialmente se lo stesso viene proposto come un intervento, piuttosto che come un programma di servizi che coinvolga in modo organico i vari contesti di vita dell'utente. Altresì, si sottolinea che il TEACCH è maggiormente orientato a creare contesti che si devono adeguare alle difficoltà della persona con autismo, piuttosto che come intervento volto a promuovere lo sviluppo di abilità utili a favorire l'adattamento della persona con autismo. Inoltre, per bambini in età prescolare è sconsigliabile esporli ad un	Il Panel ha indicato che la responsabilità della presa in carico terapeutica deve restare in ambito sanitario ed essere coordinata da personale adeguatamente formato e pertanto auspica un investimento di risorse per il personale, la formazione continua, l'implementazione dell'intervento e per la promozione di collegamenti strutturali e operativi tra i servizi sanitari e i contesti educativi e familiari, tenuto conto anche delle normative vigenti. Inoltre, il Panel ritiene che gli obiettivi e le strategie terapeutiche abilitative/riabilitative dovrebbero essere condivise con la famiglia e con i servizi coinvolti nell'attuazione del programma con l'obiettivo

	programma che struttura eccessivamente l'ambiente, riducendo al minimo le distrazioni, poiché ciò potrebbe non favorire lo sviluppo spontaneo e naturale di alcune abilità, limitando l'apprendimento incidentale e generativo dall'ambiente. Infine, nella sezione "considerazioni per l'implementazione" dovrebbe essere specificato meglio in quali situazioni è preferibile utilizzare il programma TEACCH.	di dare continuità all'intervento. Il Panel ha indicato che gli studi che hanno valutato l'efficacia di interventi educativi comprensivi che, pur non configurandosi completamente nel programma TEACCH, includono elementi propri di questo programma compreso il coinvolgimento dei genitori e le attività svolte nel contesto del domicilio oltre che nel contesto clinico e/o scolastico. Il Panel ha sottolineato che che la tipologia, la modalità e l'intensità dell'intervento educativo comprensivo individuale devono essere personalizzati e calibrati sulle caratteristiche cliniche e sul profilo di funzionamento tenendo conto dei molteplici contesti di implementazione (educativo, sanitario, familiare). Inoltre, l'intervento deve essere monitorato e rimodulato nel tempo sulla base delle traiettorie evolutive e degli esiti. Il Panel sottolinea l'importanza di monitorare anche eventuali difficoltà associate all'implementazione dell'intervento educativo comprensivo individuale, in primo luogo quelle relative all'uso delle risorse disponibili e alla formazione degli operatori e degli insegnanti. È opportuno che l'intervento sia monitorato nel tempo ponendo attenzione anche ai costi, al grado di autonomia della persona che

			consente di raggiungere e alle modalità organizzative di implementazione da parte della rete dei Servizi pubblici.
15	ANUPI TNPEE		
16	IESCUM	il Panel riporta correttamente che il TEACCH si configura come "un programma di servizi piuttosto che come una specifica tipologia di intervento", sarebbe quindi necessaria una complessiva riorganizzazione dei servizi coinvolgendo in modo organico tutti i contesti di vita dell'utente.	Il panel ha preso visione del commento dello stakeholder e osserva che nella sezione Monitoraggio, è stato indicato che l'intervento deve essere monitorato nel tempo ponendo attenzione anche alle modalità organizzative di implementazione da parte della rete dei Servizi pubblici. Nelle priorità della ricerca, il Panel ha indicato che, considerando che il Programma TEACCH prevede, oltre ad aspetti metodologici relativi alle strategie di trattamento, un sistema organizzato di servizi, è auspicabile che anche questo secondo elemento sia oggetto di ricerca soprattutto ove venga implementato in servizi o reti di servizi, con specifico riferimento alla realtà italiana.
17	SIACSA		
18	Università Kore di Enna		
19	FLI - Federazione Logopedisti Italiani		
20	Ceron Davide_ANEP	Si suggerisce di integrare la parte di interventi ad impronta educativa con il modello SCERTS. Di seguito la letteratura a supporto: Cluster randomized trial of the classroom SCERTS intervention for elementary students with autism spectrum disorder. Morgan L, Hooker JL, Sparapani N, Reinhardt VP, Schatschneider C, Wetherby AM. J Consult Clin Psychol. 2018 Jul;86(7):631-644. [PMID: 29939056] SCERTS Hong Kong Study: link.springer.com/article/10.1007/s10803-	Il Panel ha considerato l'intervento SCERTS all'interno del gruppo degli Interventi naturalistici evolutivi comportamentale (ICEN) comprensivi individuali. Si fa presente che lo studio Morgan *et al.*,2018 rientra tra quelli inclusi nel corpo di letteratura valutato dal Panel. Relativamente alle altre referenze indicate dagli stakeholder:

		018-3649-z SCERTS/ESI study: : http://pediatrics.aappublications.org/content/134/6/1084	• Yu L, Zhu X. Effectiveness of a SCERTS Model-Based Intervention for Children with Autism Spectrum Disorder (ASD) in Hong Kong: A Pilot Study. J Autism Dev Disord. 2018 Nov;48(11):3794-3807. doi: 10.1007/s10803-018-3649-z. Erratum in: J Autism Dev Disord. 2018 Dec 11;: PMID: 29907953; PMCID: PMC6290670. • Amy M. Wetherby, Whitney Guthrie, Juliann Woods, Christopher Schatschneider, Renee D. Holland, Lindee Morgan, Catherine Lord; Parent-Implemented Social Intervention for Toddlers With Autism: An RCT. *Pediatrics* December 2014; 134 (6): 1084–1093. 10.1542/peds.2014-0757 Si fa presente che le referenze sono state portate all'attenzione dell'ERT che ha verificato che non soddisfano le caratteristiche per poter essere inclusi.
21	Associazione Italiana di Analisi e Modificazione	Concordiamo con la mancanza di prove di efficacia di questi interventi anche perché non sono confrontati con interventi basati	I quesiti inclusi nella presente Linea Guida sono stati prioritizzati dai

del Comportamento (AIAMC)	sull'ABA che avevano mostrato la loro efficacia da molti anni. Il solo confronto con il placebo non è eticamente plausibile. Non siamo invece d'accordo che si possano consigliare interventi dopo aver affermato la qualità molto bassa delle prove a loro sostegno. Questo intervento si è diffuso in Italia in quanto la formazione della stragrande maggioranza degli psicologi e psicoterapeuti è di tipo psicodinamico come il DIR appunto si presenta.	membri del Panel attraverso un processo specifico descritto nell'introduzione metodologica del testo della Linea Guida. Tutti i quesiti inclusi nella presente linea guida sono stati indicati dai membri del Panel di esperti attraverso un processo di votazione trasparente. Il Panel ha valutato i risultati di trial clinici in cui l'efficacia di un intervento sperimentale veniva valutata attraverso il confronto con l'intervento che solitamente era erogato alla popolazione in oggetto. Questo confronto viene spesso definito come "standard of care" o "terapia standard". In accordo con il Panel, sono stati ricercati solo studi randomizzati e controllati (RCT), con randomizzazione in parallelo, cross over, o con sospensione. La randomizzazione, se ben condotta, protegge contro eventuali differenze sistematiche tra i gruppi di trattamento a confronto e permette di valutare la relazione causale tra l'intervento in esame e gli esiti in studio. Sono stati esclusi gli studi quasi-randomizzati, come quelli che randomizzano utilizzando giorni della settimana alternati, e gli studi open-label. Per gli RCT con disegno cross-over sono stati considerati solo i risultati del primo periodo di randomizzazione. Quando disponibili, l'evidence review team ha sempre descritto narrativamente le evidenze provenienti da revisioni

		sistematiche anche di studi non randomizzati. La valutazione complessiva delle sezioni del framework EtD ha orientato il Panel a formulare una raccomandazione a favore per l'utilizzo dell'intervento educativo comprensivo. La qualità molto bassa delle prove giustifica la forza della raccomandazione che risulta essere condizionata. Nell'introduzione della linea guida il panel ha concordato di descrivere una sezione specifica dedicata alla corretta interpretazione della forza della raccomandazione in cui vengono citati i riferimenti internazionali adottati (Schunemann *et al.*, 2018).
22 A.P.R.I.	Si ritiene, come lo stesso Schopler mi diceva, che TEACCH sia un programma di Stato, sperimentato per la prima volta nel Nord Carolina, e non passibile di sperimentazioni come quelle richieste dal panel del CNEC, ma piuttosto osservando i principali indicatori che sono stati modificati, come ad esempio il numero delle spedalizzazioni in psichiatria, quello degli inserimenti lavorativi etc.	Il panel ritiene opportuno segnalare che il corpo di letteratura include tre RCT (Turner-Brown et al., 2019; Welterlin et al., 2012; Tanet et al., 2020). Il Panel ha posto l'attenzione che il TEACCH si configura come un programma di servizi piuttosto che come una specifica tipologia di intervento. Tra le priorità della ricerca, il Panel ha indicato che auspica la produzione, anche nel contesto di Network italiani, di studi randomizzati su modelli di intervento di tipo educativo comprensivo individuale condotti in modo rigoroso e che coinvolgano fasce d'età diverse Considerando che il Programma TEACCH prevede, oltre ad aspetti metodologici relativi alle strategie di trattamento, un sistema organizzato di

			servizi, è auspicabile che anche questo secondo elemento sia oggetto di ricerca soprattutto ove venga implementato in servizi o reti di servizi, con specifico riferimento alla realtà italiana.
23	FNO TSRM e PSTRP		
24	Vincenza Amato	In base a cosa indicate per ciascuna terapia attualmente in uso per la riabilitazione di una persona autistica "basata su una qualità molto bassa delle prove"? L'autismo è diverso da persona a persona, la terapia va cucita sul singolo caso indi per cui l'efficacia della stessa si fonda su diversi casi perché non potrà mai esistere un'unica terapia che sia valida per tutti. Anche questo aspetto è pretestuoso da parte vostra proprio per portare a disconoscere la validità delle terapie e a risparmiare sulla pelle dei più fragili ed indifesi.	Il Panel ha esaminato il commento dello stakeholder e indica che, indipendentemente dalla bassa o molto bassa qualità delle prove a disposizione, ha formulato una serie di raccomandazioni a favore degli interventi terapeutici abilitativi/riabilitativi e pertanto solo tali interventi rientreranno tra quelli implementabili nell'ambito del SSN. Inoltre, il Panel ha specificato che i diversi interventi possono essere integrati tra di loro, se appropriato, all'interno di un progetto terapeutico complessivo che tenga conto delle caratteristiche specifiche di ogni bambino/adolescente, del suo profilo di funzionamento e del suo contesto. Nelle sezioni dell'implementazione degli interventi, il Panel ha ribadito ripetutamente che la tipologia, la modalità e la relativa intensità dell'intervento devono essere personalizzati e calibrati sulle caratteristiche cliniche e sul profilo di funzionamento tenendo conto dei contesti di implementazione. Inoltre, l'intervento deve essere monitorato e rimodulato nel tempo sulla base delle traiettorie evolutive e degli esiti.

		Il panel segnala che la funzione dei membri del Panel è quella di valutare la letteratura e formulare la raccomandazione per la pratica clinica e non ha alcun ruolo in termini di programmazione di spesa delle aziende sanitarie e SSN.
25 AARBA	Si ritiene, come lo stesso Schopler diceva, che TEACCH sia un programma di Stato, sperimentato per la prima volta nel Nord Carolina, e non passibile di sperimentazioni come quelle richieste dal panel del CNEC, se non osservando i principali indicatori che sono stati modificati, come ad esempio il numero delle ospedalizzazioni in psichiatria. Per interventi educativi comprensivi individuali si intendono interventi erogati da Educatori Professionali Socio-Pedagogici tramite servizi come l'ADH o interventi erogati in contesto scolastico, il risultato è che gli Educatori Professionali forniscono interventi educativi "eclettici" o "generici", che combinano vari metodi tra loro, o si affidano semplicemente "all'intuito" del singolo professionista, che di fatto non eroga un intervento basato su una sistematicità di metodi ed un corpus teorico definito. 1) Nicolosi, M., & Dillenburger, K. (2022). The University of California at Los Angeles-Young Autism Project: A systematic review of replication studies. Behavioral Interventions, 37(2), 415-464. 2) Howard, J. S., Stanislaw, H., Green, G., Sparkman, C. R., & Cohen, H. G. (2014). Comparison of behavior analytic and eclectic early interventions for young children with autism after three years. Research in developmental disabilities, 35(12), 3326-3344.	Il Panel osserva che il commento dello stakeholder n.25 si sovrappone parzialmente a quello fornito dallo stakeholder n.22. Il panel ritiene opportuno segnalare che il corpo di letteratura include tre RCT (Turner-Brown et al., 2019; Welterlin et al., 2012; Tanet et al., 2020). Il Panel ha posto l'attenzione che il TEACCH si configura come un programma di servizi piuttosto che come una specifica tipologia di intervento. Tra le priorità della ricerca, il Panel ha indicato che auspica la produzione, anche nel contesto di Network italiani, di studi randomizzati su modelli di intervento di tipo educativo comprensivo individuale condotti in modo rigoroso e che coinvolgano fasce d'età diverse Considerando che il Programma TEACCH prevede, oltre ad aspetti metodologici relativi alle strategie di trattamento, un sistema organizzato di servizi, è auspicabile che anche questo secondo elemento sia oggetto di ricerca soprattutto ove venga implementato in servizi o reti di servizi, con specifico riferimento alla realtà italiana Inoltre, il Panel ritiene che l'intervento dovrebbe

		essere effettuato e coordinato da professionisti sanitari adeguatamente formati e che gli obiettivi e le strategie terapeutiche dovrebbero essere condivisi con la famiglia e con il personale scolastico con l'obiettivo di dare continuità all'intervento. Relativamente alle referenze indicate dagli stakeholder si fa presente che i titoli sono stati portati all'attenzione dell'ERT che ha ritenuto che non soddisfino i criteri per poter essere incluse.

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.

Versione finale delle raccomandazioni

Successivamente al processo di consultazione pubblica e revisione esterna indipendente, il gruppo di lavoro ha apportato alcune modifiche nei testi di commento descrittivi e di chiarimento della Linea Guida. Nel marzo 2023 è stato condotto un aggiornamento della letteratura disponibile.
Tenendo conto di tutti i commenti valutati e delle osservazioni dei revisori esterni, Il Panel ha deciso di integrare la raccomandazione con una nota specifica.

Tutti i membri del Panel e i 3 revisori esterni hanno approvato la formulazione finale della raccomandazione e i testi di accompagnamento.

Raccomandazione finale

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** Interventi educativi comprensivi individuali (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove). **Nota:** Il *Panel* riconosce che le prove esaminate sono relative alla popolazione di bambini con età compresa tra i due e 14 anni.

EVOLUTIVI COMPRENSIVI individuali

Quesito

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare Interventi evolutivi comprensivi individuali?

Protocollo di revisione sistematica

Popolazione

Bambini e adolescenti con ASD

Intervento

Developmental, Individual-Difference, Relationship based_DIR)/Floortime, Relationship Development Intervention (RDI), More Than WordsR The Hanen ProgramR

Confronto

Nessun trattamento o trattamento standard
Outcome (Esiti)
Sintomi core (comunicazione sociale, interazione sociale)
Sintomi core ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi)
Comportamento
Abilità adattive
Stress genitori
Abilità di linguaggio
Funzionamento globale
Qualità della vita
Attenzione condivisa
Intenzionalità comunicativa
Imitazione
Dis-regolazione emotiva (Irritabilità)
Abilità di linguaggio espressivo
Abilità di linguaggio recettivo
Abilità cognitive

Processamento sensoriale
Abilità motorie
Drop-out

Tipo di studi inclusi

Studi randomizzati controllati. La randomizzazione protegge contro le differenze sistematiche tra i gruppi di trattamento che sono contrapposti e permette di valutare la relazione causale tra l'intervento e gli esiti in studio. Descriveremo le evidenze provenienti da revisioni sistematiche di studi non randomizzati.

Strategia di ricerca per l'dentificazione degli studi

È stato effettuato un aggiornamento delle ricerche sistematiche della letteratura fino al marzo 2023, senza limitazioni di lingua. Per la strategia di ricerca per gli effetti desiderabili ed indesiderabili sono stati inoltre ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli identificati attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov). Per l'identificazione di studi riguardanti l'accettabilità, i valori, l'equità, la fattibilità, le risorse economiche degli interventi è stata effettuata la ricerca sistematica della letteratura consultando le banche dati, in combinazione con le strategie sviluppate per l'identificazione degli studi sull'efficacia degli interventi.

Cochrane Library issue 3, 2023

#1MeSH descriptor: [Child Development Disorders, Pervasive] explode all trees
#2(autis* or ASD or ASDs or PDD or PDDs):ti,ab
#3(pervasiv* NEXT development* NEXT disorder*):ti,ab,kw
#4(kanner*):ti,ab,kw
#5(asperg* not aspergill*):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):ti,ab,kw
#8(school next age*):ti,ab,kw
#9#7 OR #8
#10#6 AND #9
#11floortime
#12DIR
#13relationship next development
#14RDI
#15relationship next based
#16Hanen*
#17"more than words"
#18HMTW
#19#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18
#20#10 and #19 with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to present, in Cochrane Reviews
#21#10 and #19 with Publication Year from 2019 to present, in Trials

Cochrane Library (issue 10, 2019)

#1MeSH descriptor: [Child Development Disorders, Pervasive] explode all trees
#2(autis* or ASD or ASDs or PDD or PDDs):ti,ab

#3(pervasiv* NEXT development* NEXT disorder*):ti,ab,kw
#4(kanner*):ti,ab,kw
#5(asperg* not aspergill*):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):ti,ab,kw267969
#8(school next age*):ti,ab,kw
#9#7 or #8
#10#6 and #9
#11floortime
#12DIR
#13relationship next development
#14RDI
#15relationship next based
#16Hanen*
#17"more than words"
#18HMTW
#19#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18
#20#10 and #19

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to October 14, 2019>

1 DIR.ti,ab.
2 relationship development.tw.
3 relationship based.tw.
4 RDI.ti,ab.
5 Hanen*.tw.
6 More Than Words.tw.
7 HMTW.ti,ab.
8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
9 exp Child Development Disorders, Pervasive/
10 (autis* or ASD or ASDs).tw.
11 PDD.tw.
12 pervasive developmental disorder$.tw.
13 kanner$.tw.
14 asperg$.tw.
15 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
16 8 and 15

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to March 03, 2023>

1 DIR.ti,ab.

2 relationship development.tw.
3 relationship based.tw.
4 RDI.ti,ab.
5 Hanen*.tw.
6 More Than Words.tw.
7 HMTW.ti,ab.
8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
9 exp Child Development Disorders, Pervasive/
10 (autis* or ASD or ASDs).tw.
11 PDD.tw.
12 pervasive developmental disorder$.tw.
13 kanner$.tw.
14 asperg$.tw.
15 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
16 8 and 15
17 limit 16 to yr="2019 -Current"

Embase <1974 to 2019 October 14>

1 DIR.ti,ab.
2 relationship development.tw.
3 relationship based.tw.
4 RDI.ti,ab.
5 Hanen*.tw.
6 More Than Words.tw.
7 HMTW.ti,ab.
8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
9 exp autism/
10 pervasive development$ disorder$.tw.
11 (PDD or PDDs or ASD or ASDs).tw.
12 autis$.tw.
13 asperger$.tw.
14 kanner$.tw.
15 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
16 8 and 15

Embase <1974 to 2023 March 03>

1 DIR.ti,ab.
2 relationship development.tw.
3 relationship based.tw.
4 RDI.ti,ab.
5 Hanen*.tw.
6 More Than Words.tw.

7 HMTW.ti,ab.
8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
9 exp autism/
10 pervasive development$ disorder$.tw.
11 (PDD or PDDs or ASD or ASDs).tw.
12 autis$.tw.
13 asperger$.tw.
14 kanner$.tw.
15 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
16 8 and 15
17 limit 16 to yr="2019 -Current"

PsycINFO <1806 to October Week 1 2019>

1 DIR.ti,ab.
2 Relationship Development Intervention.tw.
3 (developmental adj4 relationship based).tw.
4 RDI.ti,ab.
5 Hanen*.tw.
6 More Than Words.tw.
7 HMTW.ti,ab.
8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
9 exp Pervasive Developmental Disorders/
10 pervasive development$ disorder$.tw.
11 (PDD or PDDs or ASD or ASDs).tw.
12 9 or 10 or 11
13 (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.
14 (school adj2 age*).ti,ab.
15 13 or 14
16 12 and 15
17 8 and 16

APA PsycInfo <1806 to February Week 3 2023>

1 DIR.ti,ab.
2 relationship development.tw.
3 relationship based.tw.
4 RDI.ti,ab.
5 Hanen*.tw.
6 More Than Words.tw.
7 HMTW.ti,ab.

8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
9 exp Pervasive Developmental Disorders/
10 pervasive development$ disorder$.tw.
11 (PDD or PDDs or ASD or ASDs).tw.
12 9 or 10 or 11
13 (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.
14 (school adj2 age*).ti,ab.
15 13 or 14
16 12 and 15
17 8 and 16
18 limit 17 to yr="2019 -Current"

Web of Science October 14, 2019

12#11 AND #3 Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years
11#10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4 Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years
10TS="more than Words" Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years
9TS=Hanen Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years
8TS="Relationship Development Intervention" Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years
7TS=(Developmental NEAR/2 "Individual-difference") OR TS=(Developmental NEAR/2 "Individual-differences") Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years
6TS=(RDI NEAR/3 model) or TS=(RDI NEAR/3 method) or TS=(RDI NEAR/3 intervention) or TS=(RDI NEAR/3 autis*) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years
5TS=(DIR NEAR/3 model) or TS=(DIR NEAR/3 method) or TS=(DIR NEAR/3 intervention) or TS=(DIR NEAR/3 autis*) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years
4TS=floortime Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years
3#2 AND #1 Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years
2TS=(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
1TS=(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

Web of Science

1: TS=(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: #1 AND #2
4: TS=floortime
5: TS=(DIR NEAR/3 model) or TS=(DIR NEAR/3 method) or TS=(DIR NEAR/3 intervention) or TS=(DIR NEAR/3 autis*)
6: TS=(RDI NEAR/3 model) or TS=(RDI NEAR/3 method) or TS=(RDI NEAR/3 intervention) or TS=(RDI NEAR/3 autis*)
7: TS=(Developmental NEAR/2 "Individual-difference") OR TS=(Developmental NEAR/2 "Individual-differences")
8: TS="Relationship Development Intervention"
9: TS=Hanen
10: TS="more than Words"
11: #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
12: #11 AND #3Timespan: 2019-10-01 to 2023-03-06

Processo di selezione degli studi di efficacia e sicurezza

Prisma flow diagram 2019

Update 2023

Previous studies
Identification of new studies via databases and registers
Identification of new studies via other methods
Identification
Screening
Included
Studies included in previous version of review (5 RCT (in 6 publications) included in quantitative synthesis; 2 Not-RCT articles included in qualitative synthesis)
Records identified from database and registers (n = 95)
Records removed *before screening*: Duplicate records removed (n = 31)
Records identified from citation seraching (n = 8)
Records screened (n = 64)
Records excluded for title and abstract (n = 50)
Reports assessed for eligibility (n =10)
Reports excluded with reasons*(n=10)
Reports assessed for eligibility (n = 8)
Reports excluded with reasons* (n= 8)
New studies included in review (n = 0)
*Si veda la Tabella "Referenze escluse nel processo di aggiornamento"
Total studies included in review (n = 5 RCT -in 6 publications)- included in quantitative synthesis)

Tabella. Referenze escluse nel processo di aggiornamento

	Referenza			Motivo di esclusione
	Titolo	Anno	Autori	
	Child Development Outcomes of DIR/Floortime TM-based Programs: A Systematic Review	2020	Boshoff *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Telepractice Delivery of an Autism Communication Intervention Program to Parent Groups	2022	Garnett *et al.*	Wrong comparison or study design
	The lived experiences of parents using RDI: A phenomenological	2019	Hicks	Wrong comparison or study design
	DIR/Floortime (R) Model for School Children with Language impairment: Training for Parents, Primary Caregivers and Teachers	2020	Kasemkosin *et al.*	Wrong comparison or study design
	Integrative treatment program for the treatment of children with autism spectrum disorder: A prospective observational case series	2023	Lee *et al.*	Wrong comparison or study design
	Using the More Than Words Program With Chinese Families: A Case-Control Study	2021	Lok *et al.*	Wrong comparison or study design
	Investigation of the effect of Hanen's "More Than Words" on parental self-efficacy, emotional states, perceived social support, and on communication skills of children with ASD	2021	Noyan Erbas *et al.*	Wrong comparison or study design
	Study of 18 months of follow up dir floortime intervention in preschool children with autism spectrum disorder (ASD)	2021	Pacheco *et al.*	Wrong comparison or study design
	Qualitative Research: Perceptions of the Developmental, Individual Differences, Relationship-Based (DIR) Model among Preschool Staff in a Public-School Setting	2019	Smith-Foley & Dunn	Wrong comparison or study design
	An evaluation of a developmental individual differences relationship-based (DIR (R))- creative arts therapies program for children with autism	2021	Thayer & Bloomfield.	Wrong comparison or study design
	The effectiveness of parent training for children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analyses	2020	Deb *et al.*	Wrong intervention
	Telepractice Delivery of an Autism Communication Intervention Program to Parent Groups	2022	Garnett *et al.*	Wrong comparison or study design
	The lived experiences of parents using RDI: A phenomenological	2019	Hicks *et al.*	Wrong comparison or study design

	Efficacy of parent-training programs for preschool children with autism spectrum disorder: a randomized controlled trial	2020	Ho *et al.*	Wrong intervention
	DIR/Floortime (R) Model for School Children with Language impairment: Training for Parents, Primary Caregivers and Teachers	2020	Kasemkosin *et al.*	Wrong comparison or study design
	Integrative treatment program for the treatment of children with autism spectrum disorder: A prospective observational case series	2023	Lee *et al.*	Wrong comparison or study design
	Using the More Than Words Program With Chinese Families: A Case-Control Study	2021	Lok *et al.*	Wrong comparison or study design
	Measuring the effectiveness of play as an intervention to support language development in young children with autism spectrum disorder: A hierarchically-modeled meta-analysis	2022	Boerio	Valutata come fonte di studi

Evidence to Decision Framework

In bambini e adolescenti con ASD, bisognerebbe utilizzare l'intervento evolutivo comprensivo individuale?	
POPOLAZIONE:	bambini e adolescenti con ASD
INTERVENTO:	Evolutivo comprensivo individuale
CONFRONTO:	nessun intervento o treatment as usual
ESITI PRINCIPALI:	Sintomi core-Comunicazione Interazione sociale; Sintomatologia core ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi)_clinico/ricercatore; Abilità di linguaggio_clinico/ricercatore ; Funzionamento Globale, Miglioramento Globale_clinico/ricercatore; Intenzionalità comunicativa_clinico/ricercatore; Stress genitori_genitore; Abilità cognitive_clinico/ricercatore; Attenzione condivisa_clinico/ricercatore; Abilità di linguaggio espressivo_clinico/ricercatore; Abilità di linguaggio recettivo_clinico/ricercatore; Abilità motorie_clinico/ricercatore; Ritenzione in trattamento;
SETTING:	Ambulatoriale e Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Sistema Sanitario Nazionale
BACKGROUND:	Linee Guida ISS trattamento e diagnosi ASD in bambini ed adolescenti
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Bellosio Cristina, Biasci Sandra, Buono Serafino, Cappa Corrado, Cordò Concetta, Di Tommaso Emanuela, Duff Clelia Maria, Massagli Angelo, Molteni Massimo, Nardocci Francesco, Schünemann Holger, Tancredi Raffaella, , Venturini Lorella, Zuddas Alessandro. Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: nessuno. Membri assenti: Valeri Giovanni, Arduino Maurizio, Reali Laura Tutti i membri hanno approvato la formulazione del testo della raccomandazione sottoposta a consultazione pubblica, revisione esterna e la formulazione finale del testo della raccomandazione

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si	Si veda **Premessa** e **Interventi evolutivi comprensivi individuali** della sezione **INTERVENTI TERAPEUTICI RIABILITATIVI/ABILITATIVI** della Linea Guida	

○ Varia ○ Non so		

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ● Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non lo so	Si veda **Appendice A** e **Appendice B** per l'analisi di sottogruppo **Altri dati di efficacia** **Considerazioni aggiuntive sugli RCT inclusi.** Lo studio di Solomon (Solomon *et al.*, 2014) valutava l'interazione madre-figlio con la scala MBRS e altre misure valutate con CBRS che erano presentate solo separatamente per i singoli sub-domini e non erano direttamente riconducibili agli esiti votati dal panel. Scala MBRS: i genitori nel gruppo di intervento avevano un cambiamento significativamente migliore nella qualitv† dell'interazione rispetto ai genitori del gruppo di controllo. Scala del bambino CBRS (sub-domini Attention e Initiation) mostravano miglioramenti nel tempo nel gruppo di intervento, con dimensioni dell'effetto da moderate a grandi. Lo studio di Mahoney (Mahoney *et al.*, 2016), una analisi secondaria dello studio di Solomon e collaboratori (Solomon *et al.*, 2014), riportava tra gli esiti di efficacia anche i risultati della scala ADOS-CSS. Per l'esito comunicazione/interazione sociale Mahoney riportava che il gruppo di intervento mostrava una significativa riduzione dei punteggi di gravità SA ($p<.05$). Infine, Pajareya (Pajareya *et al.*, 2011) riporta una valutazione generale di sviluppo e miglioramento globale dei bambini con ASD misurata con due scale: la Functional Emotional Assesment Scale e la Childhood Autism Rating Scale (CARS). I risultati della scala CARS mostravano un miglioramento dei sintomi, rispetto al gruppo di controllo. **Per la sintesi narrativa degli studi non-Randomizzati non inseriti nella sintesi quantitativa si veda il testo della Linea Guida** **Moderatori/Predittori di effetto.** Uno studio cross-sectional (Praphatthanakunwong *et al.*, 2018) esaminava l'associazione tra varie caratteristiche dei genitori, figli, provider e servizi ed il coinvolgimento dei genitori nel trattamento DIR/Floortime. La durata media (SD) del trattamento è stata di 30,62 (4,31) mesi. Lo studio utilizzava una survey che includeva 42 caregiver (la maggior parte genitori) ed i rispettivi 42 bambini, età media di 6,07 anni. I bambini dei genitori/caregiver che trascorrevano più	

	di 1 ora al giorno praticando abilità di vita quotidiana mostravano un CGI-I superiore rispetto a quelli dei genitori che dedicavano meno di 1 ora e mostravano un punteggio Functional Emotional Developmental Level (FEDL) più alto quando i genitori/caregiver avevano una migliore qualità di coinvolgimento. **Bibliografia** • Mahoney G, Solomon R. Mechanism of Developmental Change in the PLAY Project Home Consultation Program: Evidence from a Randomized Control Trial. *J Autism Dev Disord*. 2016 May;46(5):1860-71 • McConachie H, Randle V, Hammal D, Le Couteur A. A controlled trial of a training course for parents of children with suspected autism spectrum disorder. J Pediatr. 2005 Sep;147(3):335-40. • Pajareya K, Nopmaneejumruslers K. A pilot randomized controlled trial of DIR/Floortime™ parent training intervention for pre-school children with autistic spectrum disorders. *Autism*. 2011 Sep;15(5):563-77 • Praphatthanakunwong N, Kiatrungrit K, Hongsanguansri S, Nopmaneejumruslers K. Factors associated with parent engagement in DIR/Floortime for treatment of children with autism spectrum disorder. *Gen Psychiatr*. 2018 Oct 31;31(2):e000009 • Solomon R, Van Egeren LA, Mahoney G, Quon Huber MS, Zimmerman P. PLAY Project Home Consultation intervention program for young children with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *J Dev Behav Pediatr*. 2014 Oct;35(8):475-85 • Wang N, Wang Y, Han H. Efficiency of Relational Development Intervention Program for Children with Autism. In: Zhou Y, Zhu J, editors. Proceedings of the 2018 International Workshop on Education Reform and Social Sciences. In: Zhou Y, Zhu J, editors. Proceedings of the 2018 International Workshop on Education Reform and Social Sciences. *Advances in Social Science Education and Humanities Research* 2019.	

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non so	Si veda **Appendice A**	

Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	La qualità delle prove è stata abbassata principalmente per imprecisione, dato il basso numero di partecipanti nei trial, per le modalità di conduzione della randomizzazione e in alcuni casi per la cecità dei valutatori degli esiti. Inoltre, c'è una mancanza di generalizzabilità, molti dati relativi agli effetti sugli esiti considerati provengono da singoli studi. Complessivamente la qualità delle prove è molto bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa).	
Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente importante incertezza o variabilità ●Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità	Dalla ricerca di letteratura sono stati individuati due studi (McConachie *et al.*, 2015, McConachie *et al.*, 2018) che riportano i risultati di un progetto (il progetto MeASURe) che aveva i seguenti obiettivi: a. Identificare ed esaminare gli strumenti utilizzati per la valutazione degli esiti in bambini con ASD b. Identificare quali esiti sono importanti per i genitori di bambini con ASD per il monitoraggio dei progressi nel tempo. Per rispondere a questi due obiettivi il progetto prevedeva: 1) una revisione della letteratura qualitativa, usando le banche dati MEDLINE, CINAHL e PsycINFO (fino a dicembre 2012); 2) una consultazione - tramite gruppi e via e-mail – con le famiglie di bambini ed adolescenti con disturbo dello spettro autistico; 3) un sondaggio attraverso reti di professionisti della salute, dell'istruzione e ricercatori per esplorare quali esiti sono più spesso misurati dai professionisti della prima infanzia nel monitorare i progressi dei bambini. <u>Risultati</u> È stata riscontrata una notevole differenza tra gli esiti valutati importanti dai genitori e gli esiti più frequentemente misurati da clinici ed educatori. L'esperienza dei genitori con i loro figli li portano a enfatizzare risultati come il benessere emotivo dei bambini ed il loro funzionamento all'interno del nucleo famigliare. I clinici e gli educatori hanno riconosciuto di essere portati a misurare, invece, ciò per cui hanno gli strumenti. Inoltre, hanno riconosciuto che la loro pratica è influenzata da un'enfasi sulle caratteristiche dei sintomi core che definiscono	

lo spettro del disturbo autistico e sui disturbi del comportamento; quindi, sono più portati a pensare come il bambino agisce sull'ambiente piuttosto che vedere come il bambino è influenzato dall' ambiente.
In seguito alla consultazione con i genitori, sono stati selezionati e discussi gli esiti legati a difficoltà funzionali, indicatori di livelli di attività, indicatori di relazioni sociali ed esiti legati alla famiglia. Di seguito sono riportati i primi 10 esiti con la seguente gerarchia dal primo all'ultimo in ordine di importanza:

Esito	Rank
Felicità	1
Ansia	2
Disagio se si viene toccati, ipersensibilità a luci o rumori troppo forti	3,5
Auto stima	3,5
Angoscia	5
Comprensione di immagini e risoluzione di problemi utilizzando il ragionamento visivo	7
Relazioni con fratelli e sorelle	7
Stress genitoriale (insonnia, sintomi fisici)	7
Aggressività	10
Insonnia notturna	10
Esclusione sociale	10

Bibliografia

- McConachie H, Parr JR, Glod M, Hanratty J, Livingstone N, Oono IP, Robalino S, Baird G, Beresford B, Charman T, Garland D, Green J, Gringras P, Jones G, Law J, Le Couteur AS, Macdonald G, McColl EM, Morris C, Rodgers J, Simonoff E, Terwee CB, Williams K. Systematic review of tools to measure outcomes for young children with autism spectrum disorder. *Health Technol Assess*. 2015 Jun;19(41):1-506
- McConachie H, Livingstone N, Morris C, Beresford B, Le Couteur A, Gringras P, Garland D, Jones G, Macdonald G, Williams K, Parr JR. Parents Suggest Which Indicators of Progress and Outcomes Should be Measured in Young Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018 Apr;48(4):1041-1051.

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del nessun trattamento ○ Probabilmente è in favore del nessun trattamento ○ Non è in favore né del nessun trattamento né degli stabilizzanti dell'umore ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non so	Per i dettagli sugli effetti si veda il testo della Linea Guida	

Risorse necessarie

Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Costi molto elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non so	Si veda report economico allegato	

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Si veda report economico allegato	

Costo efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del nessun trattamento ○ Probabilmente del nessun trattamento ○ Non è in favore né del nessun trattamento né degli stabilizzanti dell'umore ●Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso	Si veda report economico allegato	Il Panel osserva che non ci sono studi e suggerisce il giudizio "a favore dell'intervento".

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ●Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	Dalla valutazione condotta durante l'aggiornamento non sono stati individuati ulteriori studi rispetto a quanto già reperito dalla ricerca sistematica della letteratura condotta su CENTRAL, OVID/Medline, Embase, PsycINFO e Web of Science, aggiornata al 14 ottobre 2019 e senza limitazioni di anno o di disegno di studio. Erano state intercettate 230 citazioni. Delle 147 citazioni rimaste dopo l'eliminazione dei duplicati, 48 sono state selezionate per la valutazione in full text. Non sono stati reperiti studi riportanti dati sull'equità.	

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so	Dalla valutazione condotta durante l'aggiornamento non sono stati individuati ulteriori studi rispetto a quanto già reperito dalla ricerca sistematica della letteratura condotta su CENTRAL, OVID/Medline, Embase, PsycINFO e Web of Science, aggiornata al 14 ottobre 2019 e senza limitazioni di anno o di disegno di studio. Erano state intercettate 230 citazioni. Delle 147 citazioni rimaste dopo l'eliminazione dei duplicati, 48 sono state	

	selezionate per la valutazione in full text. Dati sull'accettabilità del trattamento con DIR/Floortime, RDI e More than Words erano presenti in 8 studi (Carter *et al.*, 2011; Casenhiser *et al.*, 2013; Liao *et al.*, 2014; Luby, 2016; Patterson & Smith, 2011; Praphatthanakunwong *et al.*, 2018; Salomone *et al.*, 2016; Solomon *et al.*, 2007). **ACCETTABILITÀ PER I GENITORI/CAREGIVER** Carter e collaboratori (Carter *et al.*, 2011), 462 partecipanti, la soddisfazione degli utilizzatori nel gruppo HMTW era estremamente elevata, con una valutazione media di 5,48 (su 6) al questionario dell'esperienza di gruppo e di 3,46 (su 4) sul questionario dell'esperienza relativa al leader del gruppo. Casenhiser e collaboratori (Casenhiser *et al.*, 2013), 51 partecipanti, RCT già incluso nei risultati relativi all'efficacia. Uno degli esiti misurati in questo studio era i cambiamenti nei comportamenti di interazione con i caregiver. I risultati dimostravano un'associazione tra fedeltà al trattamento MEHRIT (intervento DIR basato sulla comunicazione sociale) e miglioramenti sia nelle abilità di interazione sociale dei bambini che nei quozienti di sviluppo del linguaggio. Liao e collaboratori (Liao *et al.*, 2014), programma a domicilio DIR/Floortime in 11 bambini con ASD e le loro madri. Tutti completavano l'intervento di 10 settimane a casa, con una media di 109 ore di intervento. Le madri percepivano cambiamenti positivi nell'interazione con i loro figli. Inoltre, alla scala Parent Stress Index (PSI) per lo stress dei genitori, i risultati mostravano un piccolo effetto positivo nella variazione pre-post del punteggio totale (0,27) e una significativa diminuzione ($p < 0,05$) del punteggio di interazione disfunzionale genitore-figlio. Luby (Luby, 2016), 100 genitori di bambini con ASD. Un questionario valutava in che misura le credenze dei genitori sul disturbo del proprio figlio e l'accordo dei genitori sugli obiettivi e gli interventi terapeutici (DIR/Floortime vs ABA) erano allineati con le credenze, gli obiettivi e gli interventi dei due trattamenti (scala Likert a 4 punti: forte disaccordo, disaccordo, accordo e forte accordo). Correlazione significativa tra i punteggi al questionario e i punteggi di valutazione dei servizi DIR/Floortime ($r= -.101$, $p > .05$). Nessuna correlazione significativa nemmeno tra punteggi elevati negli esiti dei servizi DIR/Floortime e i punteggi elevati al questionario ($r= -.258$, $p > .05$). Patterson e Smith (Patterson & Smith, 2011), uno studio di casi, 4 famiglie che partecipavano a MTW con bambini con ASD. Secondo le famiglie il programma offriva una serie di caratteristiche chiave che facilitavano l'apprendimento: il contatto da genitore a genitore, il coaching e il feedback personalizzato. Tuttavia, il cambiamento familiare era percepito come dipendente da fattori incentrati sul bambino e i genitori di bambini con diagnosi recenti spesso avevano esigenze emotive e di informazione insoddisfatte. Infine, i genitori che lavoravano	

	fuori casa richiedevano una speciale attenzione per la realizzazione di questo programma. Paphattanakunwong e collaboratori (Praphatthanakunwong *et al.*, 2018,) uno studio cross-sectional che includeva una survey che includeva 42 caregiver ed i rispettivi 42 bambini. I risultati evidenziavano che la maggior parte dei genitori aveva una buona conoscenza delle tecniche DIR/Floortime con un punteggio medio di 6.88 e coloro che avevano punteggi più alti avevano anche una qualità di coinvolgimento superiore a quelli con punteggi più bassi (p=0,044). Buon atteggiamento verso le tecniche utilizzate per fare la diagnosi (ASD) e DIR/Floortime (punteggio medio di 31.71 ottenuto al questionario su questi temi) tale atteggiamento era positivamente correlato con un buon impegno dei genitori: chi aveva un atteggiamento "eccellente" tendeva a spendere con i loro figli più di 1 ora al giorno nelle abilità della vita quotidiana rispetto a quelli con atteggiamento "giusto/moderato" (p=0,056). Inoltre, la maggior parte dei caregiver trascorreva il proprio tempo utilizzando adeguatamente il DIR/Floortime a casa (20-30 min e 6-10 volte al giorno). Il 95% dei genitori avevano un ottimo rapporto con i terapeuti. Inoltre, lo studio mostrava che i genitori che praticavano le tecniche DIR/Floortime per più di 48 mesi tendevano ad avere una qualità di coinvolgimento superiore a quella dei genitori che le praticavano per un periodo inferiore o uguale (p=0,030). Solomon e collaboratori (Solomon *et al.*, 2007), programma PLAY Project Home Consultation (PPHC) basato sul modello DIR/Floortime. Settantaquattro famiglie ed i loro figli con ASD, 68 bambini hanno completato il programma di 8-12 mesi, i motivi per interrompere erano le decisioni di fare altre terapie (n = 1), l'allontanamento dall'area geografica (n = 3) e considerazioni finanziarie (n = 2). I risultati di chi ha completato l'intervento, utilizzando la Functional Emotional Assessment Scale (FEAS) erano: tutti i genitori hanno ottenuto punteggi che suggeriscono un'efficacia nel lavoro con i loro figli. Su 68 famiglie, il 74% (N = 50) ha completato la survey sulla soddisfazione. Di queste, il 70% (N = 35) era molto soddisfatto del Progetto PLAY, il 10% era soddisfatto e il 20% era un po' soddisfatto. Questo 20% valutava il Progetto PLAY come un progetto che non fornisce abbastanza servizi. Nessuno era insoddisfatto. **ACCETTABILITÀ PER I BAMBINI E GLI ADOLESCENTI CON ASD** Abbiamo poi valutato l'accettabilità da parte dei bambini con ASD attraverso la stima della ritenzione in trattamento dei partecipanti, calcolata con i dati estratti dagli RCT inclusi (SoF Table Ritenzione in Trattamento). La stima deriva da 5 RCT (Carter *et al.*, 2011; Casenhiser *et al.*, 2013; Lal & Chhahbria, 2013; Pajareya *et al.*, 2011; Solomon *et al.*, 2014); dalla stima ottenuta (RR 1.00, IC 95% da 0.95 a 1.06) si osserva che l'intervento educativo comprensivo individuale potrebbe avere	

un effetto piccolo o nullo sul numero di partecipanti che completano lo studio, ma le prove sono molto incerte.

I risultati dell'analisi sono riportati nella tabella in **Appendice C.**

Uso dell'intervento

Salomone e collaboratori (Salomone *et al.*, 2016) survey condotta su 1680 famiglie provenienti da 18 paesi europei aveva l'obiettivo di fare una panoramica sull'uso degli interventi settimanali per bambini con ASD. Il 45% del campione, composto da genitori, utilizzava interventi comportamentali, di sviluppo e relazionali (incluso il DIR/Floortime). La percentuale di genitori che segnalava l'uso di tali trattamenti era significativamente più alta nell'Europa meridionale (54%) rispetto all'Europa occidentale (40%), settentrionale (38%) e orientale (47%). L'uso di questo tipo di intervento riferito nell'Europa occidentale e settentrionale è stato significativamente inferiore rispetto all'uso nell'Europa orientale.

Bibliografia

- Carter AS, Messinger DS, Stone WL, Celimli S, Nahmias AS, Yoder P. A randomized controlled trial of Hanen's 'More Than Words' in toddlers with early autism symptoms. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011 Jul;52(7):741-52
- Casenhiser DM, Shanker SG, Stieben J. Learning through interaction in children with autism: preliminary data from asocial-communication-based intervention. *Autism*. 2013 Mar;17(2):220-41
- Lal R, & Chhahbria R. Early intervention of autism: A case for Floor Time approach. *Recent Advances in Autism Spectrum Disorders* 2013
- Liao ST, Hwang YS, Chen YJ, Lee P, Chen SJ, Lin LY. Home-based DIR/Floortime intervention program for preschool children with autism spectrum disorders: preliminary findings. *Phys Occup Ther Pediatr*. 2014 Nov;34(4):356-67
- Luby, ME. The impacts on the parent and child: A comparative analysis of ABA and DIR interventions for young children with autism spectrum disorders. Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering. 2016;76; 2016
- Patterson SY & Smith V. The experience of parents of toddlers diagnosed with autism spectrum disorder in the More Than Words parent education program. *Infants & Young Children* 2011;24(4): 329-343
- Praphatthanakunwong N, Kiatrungrit K, Hongsanguansri S, Nopmaneejumruslers K. Factors associated with parent engagement in DIR/Floortime for treatment of children with autism spectrum disorder. *Gen Psychiatr*. 2018 Oct 31;31(2):e000009

	• Salomone E, Beranová Š, Bonnet-Brilhault F, Briciet Lauritsen M, Budisteanu M, Buitelaar J *et al.* Use of early intervention for young children with autism spectrum disorder across Europe. *Autism*. 2016 Feb;20(2):233-49 • Solomon R, Necheles J, Ferch C, Bruckman D. Pilot study of a parent training program for young children with autism: the PLAY Project Home Consultation program. *Autism*. 2007 May;11(3):205-24	

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so	Dalla valutazione condotta durante l'aggiornamento non sono stati individuati ulteriori studi rispetto a quanto già reperito dalla ricerca sistematica della letteratura condotta su CENTRAL, OVID/Medline, Embase, PsycINFO e Web of Science, aggiornata al 14 ottobre 2019 e senza limitazioni di anno o di disegno di studio. Erano state intercettate 230 citazioni. Delle 147 citazioni rimaste dopo l'eliminazione dei duplicati, 48 sono state selezionate per la valutazione in full text. Dati sulla fattibilità del trattamento con DIR/Floortime e More than words, erano presenti in 2 studi non randomizzati (McConachie *et al.*, 2005; Praphatthanakunwong *et al.*, 2018) ed in 4 studi inclusi per l'efficacia dell'intervento (Carter *et al.*, 2011; Casenhiser *et al.*, 2013; Pajareya *et al.*, 2011; Solomon *et al.*, 2014). Quindi i dati relativi alla fattibilità provengono da 6 studi, nessuno studio aveva dati relativi alla fattibilità degli interventi effettuati con le tecniche RDI. **<u>Fattibilità Hanen's More Than Word (HMTW)</u>** Carter e collaboratori (Carter *et al.*, 2011), RCT, 62 parteciapnti intervento basato sul MTW vs nessun intervento. Lo studio valutava la somministrazione dell'intervento MTW, per il 97% delle sessioni di gruppo e per il 78% delle sessioni individuali, tramite una checklist compilata da terapisti del linguaggio: i genitori hanno rispettato l'88% dei criteri previsti nelle sessioni di gruppo e l'89,9% dei criteri previsti nelle sessioni individuali. La dimensione della composizione del gruppo non aderiva allo standard HMTW di un minimo di 8 famiglie per gruppo a causa delle difficoltà di reclutamento, il numero medio di famiglie che partecipava ad ogni sessione era di 3,57. Mc Conachie e collaboratori (McConachie *et al.*, 2005), 51 partecipanti, corso della durata di 3 mesi sulla tecnica More Than Words. Lo studio includeva due gruppi: corso per genitori "More Than Words" dopo reclutamento (intervento) e corso che iniziava solo dopo aver individuato le difficoltà dei figli (controllo). Scala costruita ad hoc Joy and Fun Assessment (JAFA) misurava le strategie positive insegnate nel corso e messe	

	in atto dai genitori: vantaggio significativo per il gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo nell'uso delle strategie di facilitazione: differenza media tra i bambini con ASD 23,6, 95% di CI: 27,2, 0, P = .05. **<u>Fattibilità DIR/Floortime</u>** Casenhiser e collaboratori (Casenhiser *et al.*, 2013), RCT 51 partecipanti: MEHRI basato sul programma DIR verso trattamenti standard. I comportamenti dei caregiver sono stati misurati utilizzando un sottoinsieme di 7 elementi della MEHRIT Fidelity Scala: punteggio medio sulla misura della fedeltà prima del trattamento era di 1,5 nel gruppo MEHRIT e di 1,21 nel gruppo di controllo. I caregiver del gruppo MEHRIT miglioravano significativamente di più rispetto al gruppo di controllo in alcuni dei 7 elementi e più precisamente nel porsi al centro dell'attenzione del bambino, nel sostenerne la reciprocità ed il pensiero indipendente. Pajareya e collaboratori (Pajareya *et al.*, 2011), RCT 32 partecipanti: intervento DIR verso trattamento di routine. Lo studio confrontava i risultati del gruppo di intervento con l'adesione al trattamento dei genitori nell'erogazione delle ore settimanali di intervento. I risultati mostravano che i genitori che utilizzavano l'intervento DIR/Floortime anche a domicilio per 10 ore settimanali o più (n = 9), hanno ottenuto migliori risultati nel Functional Emotional Assessment Scale (FEAS) rispetto ai genitori che lo utilizzavano a domicilio per meno di 10 ore settimanali (n = 6), ma la differenza non era statisticamente significativa (p = 0,095). Praphatthanakunwong e collaboratori, uno studio cross-sectional (Praphatthanakunwong *et al.*, 2018) utilizzava una survey che includeva 42 caregiver (la maggior parte genitori) ed i rispettivi 42 bambini e mostrava che i genitori/caregiver che vivevano con il coniuge tendevano ad aiutare i figli a praticare le abilità della vita quotidiana per più di un'ora al giorno, il che era più di quanto non facessero i genitori vedovi, divorziati o separati (p=0,035). I genitori che guadagnavano una cifra mensile inferiore o uguale a 50,000 baht tendevano a passare più tempo con i loro figli utilizzando le tecniche DIR/Floortime (più di due ore al giorno) rispetto a chi guadagnava di più (p<0,001). Solomon e collaboratori (Solomon *et al.*, 2014), 128 partecipanti, modello Play and Language for Autistic Youngsters (PLAY) Project Home Consultation, in combinazione con i servizi di comunità standard (CS) in bambini con ASD o PDD-NOS. Il progetto prevedeva il coinvolgimento di consulenti addestrati tramite un programma di formazione: 6 consulenti con 2 – 5 anni di esperienza (1 terapista occupazionale, 2 terapisti del linguaggio e 3 educatori). Due supervisori, esperti nella metodologia PLAY, valutavano in modo indipendente un campione casuale di video e di report dei consulenti per misurarne la fedeltà al modello. I supervisori dovevano	

	raggiungere un accordo al 100% sul fatto che i consulenti soddisfacessero o meno i criteri di fedeltà. I consulenti hanno completato 610 visite e hanno inviato per la revisione 138 video e report; ogni consulente è stato valutato per almeno 22 invii. Quasi tutti (97%) i contributi soddisfacevano i criteri di fedeltà, gli altri hanno ricevuto un feedback correttivo. **Bibliografia** • Carter AS, Messinger DS, Stone WL, Celimli S, Nahmias AS, Yoder P. A randomized controlled trial of Hanen's 'More Than Words' in toddlers with early autism symptoms. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011 Jul;52(7):741-52 • Casenhiser DM, Shanker SG, Stieben J. Learning through interaction in children with autism: preliminary data from asocial-communication-based intervention. *Autism*. 2013 Mar;17(2):220-41 • McConachie H, Randle V, Hammal D, Le Couteur A. A controlled trial of a training course for parents of children with suspected autism spectrum disorder. *J Pediatr*. 2005 Sep;147(3):335-40 • Pajareya K, Nopmaneejumruslers K. A pilot randomized controlled trial of DIR/Floortime™ parent training intervention for pre-school children with autistic spectrum disorders. Autism. 2011 Sep;15(5):563-77 • Praphatthanakunwong N, Kiatrungrit K, Hongsanguansri S, Nopmaneejumruslers K. Factors associated with parent engagement in DIR/Floortime for treatment of children with autism spectrum disorder. *Gen Psychiatr*. 2018 Oct 31;31(2):e000009 • Solomon R, Van Egeren LA, Mahoney G, Quon Huber MS, Zimmerman P. PLAY Project Home Consultation intervention program for young children with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *J Dev Behav Pediatr*. 2014 Oct;35(8):475-85	

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PRIORITÀ DEL PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non lo so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	**Piccoli**	Moderati	Grandi		Variano	Non lo so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	**Irrilevanti**		Variano	Non lo so
QUALITÀ DELLE PROVE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	**Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità**	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore di nessun trattamento	Probabilmente a favore di nessun trattamento	Non favorisce né il nessun trattamento né l'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	**Costi moderati**	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore di nessun trattamento	Probabilmente a favore di nessun trattamento	Non favorisce né il nessun trattamento né l'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	**Probabilmente aumentata**	Aumentata	Varia	Non lo so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non lo so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non lo so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto	**Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento**	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

APPENDICE A

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	Rischio con Evolutivo comprensivo individuale			
Sintomi core-Comunicazione Interazione sociale valutato con: Diverse scale (Vinelend II socialization Vineland II communication, ADOS social-communication, Behavioural scale for Social Skills (BFSF), Social Communication Questionnaire(SCQ)_Clinico/Ricercatore follow up: intervallo 9 mesi a 12 mesi	La media sintomi core-Comunicazione Interazione sociale era **0**	SMD **0.55 maggiore** (0.41 inferiore a 1.51 maggiore)	-	193 (3 RCT)[1,2,3]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b,c]
Sintomatologia core ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi)_clinico/ricercatore valutato con: ADOS-RRB follow up: 12 mesi	La media sintomatologia core ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi)_clinico/ricercatore era **0**	SMD **0** (0.37 inferiore a 0.37 maggiore)	-	112 (1 RCT)[4]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[c,d,e]
Abilità di linguaggio_clinico/ricercatore valutato con: PLS4+CASL (Preschool Language Scale IV, Comprehensive Assessment of Spoken Language follow up: 12 mesi	La media abilità di linguaggio_clinico/ricercatore era **0**	SMD **0.22 maggiore** (0.33 inferiore a 0.77 maggiore)	-	51 (1 RCT)[5]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[c,e,f]

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	Rischio con Evolutivo comprensivo individuale			
Funzionamento Globale, Miglioramento Globale_clinico/ricercatore valutato con: Functional Emotional Assessment scala (FEAS) follow up: intervallo 3 mesi a 12 mesi	La media funzionamento Globale, Miglioramento Globale_clinico/ricercatore era **0**	SMD **0.55 maggiore** (0.21 maggiore a 0.88 maggiore)	-	143 (2 RCT)[1,6]	⊕⊕◯◯ BASSA[g,h]
Intenzionalità comunicativa_clinico/ricercatore valutato con: Parent–Child Free Play Procedure (PCFP)-frequency of intentional communication follow up: 9 mesi	La media intenzionalità comunicativa_clinico/ricercatore era **0**	SMD **0,09 inferiore** (0.67 inferiore a 0.49 maggiore)	-	46 (1 RCT)[3]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[c,e,i]
Stress genitori_genitore valutato con: Parenting Stress Index (PSI) follow up: 12 mesi	La media stress genitori_genitore era **0**	SMD **0.3 inferiore** (0.65 inferiore a 0,05 maggiore)	-	125 (1 RCT)[1]	⊕⊕◯◯ BASSA[e,h]
Abilità cognitive_clinico/ricercatore valutato con: Mullen Early Learning Composite follow up: 9 mesi	La media abilità cognitive_clinico/ricercatore era **0**	SMD **0,07 inferiore** (0.63 inferiore a 0.49 maggiore)	-	49 (1 RCT)[3]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[c,e,i]
Attenzione condivisa_clinico/ricercatore valutato con: Diverse scale: Early Social Communication Scales (ESCS)-initiating joint attention, modified	La media attenzione condivisa_clinico/ricercatore era **0**	SMD **0.69 maggiore** (0.34 inferiore a 1.72 maggiore)	-	100 (2 RCT)[3,5]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[c,j,k]

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	Rischio con Evolutivo comprensivo individuale			
Child Behavior Rating Scale (mCBRS)-initiation of joint attention. follow up: intervallo 9 mesi a 12 mesi					
Abilità di linguaggio espressivo_clinico/ricercatore valutato con: Diverse scale: Mullen Expressive, MacArthur Communicative Development Inventory r word-gesture and word-sentences Produced follow up: intervallo 9 mesi a 12 mesi	La media abilità di linguaggio espressivo_clinico/ricercatore era **0**	SMD **0** (0.32 inferiore a 0.32 maggiore)	-	138 (2 RCT)[1,3]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[c,l]
Abilità di linguaggio recettivo_clinico/ricercatore valutato con: Diverse scale: Mullen Receptive, MacArthur Communicative Development Inventory Understood follow up: intervallo 9 mesi a 12 mesi	La media abilità di linguaggio recettivo_clinico/ricercatore era **0**	SMD **0** (0.35 inferiore a 0.34 maggiore)	-	164 (2 RCT)[1,3]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[c,l]
Abilità motorie_clinico/ricercatore valutato con: Diverse scale: Vineland II motor, Mullen Fine Motor follow up: intervallo 9 mesi a 12 mesi	La media abilità motorie_clinico/ricercatore era **0**	SMD **0.19 maggiore** (0.13 inferiore a 0.5 maggiore)	-	143 (2 RCT)[1,3]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[l,m]

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	Rischio con Evolutivo comprensivo individuale			

* **Il rischio nel gruppo di intervento** (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e **sull'effetto relativo** dell'intervento (e il suo IC al 95 %).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE Working Group
Qualità Alta: Siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato
Qualità Moderata: Siamo moderatamente fiduciosi nella stima effetto: l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso
Qualità Bassa: la nostra fiducia nella stima effetto è limitata: l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato
Qualità Molto Bassa : Abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto: l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per alto rischio di bias di cecità del valutatore (detection bias) in 1 su 3 studi. Alto rischio di altri bias (sponsorizzazione) per 1 su 3 studi. Richi non chiari per il performance bias (cecità del personale e dei partecipanti) in tutti gli studi. Rischio non chiaro di reporting bias i 1 su 3 studi.
b. I^2=88%
c. Abbassato di due livelli perchè il campione studiato ha una bassa numerosità (<400) e ampio intervallo di confidenza che comprende sia benefici che danni apprezzabili.
d. Rischio alto per il selective reporting bias, rischio non chiaro per l'allocation concealment bias e performance bias (cecità del personale e dei partecipanti).
e. Abbassato perchè il dato proviene da un singolo studio
f. Abbassato di un livello per rischi non chiari per allocation concealment, performance bias, selective reporting bias, altri bias.
g. Rischio di allocation concealment bias (assegnazione ai gruppi a confronto) e di performance bias (cecità del personale e dei partecipanti) non chiaro in entrambi gli studi. Rischio non chiaro per la randomizzazione in 1 su 2 studi. Rischio non chiaro in 1 su 2 studi di selective bias e di altri bias.
h. Abbassato di un livello per numerosità dei partecipanti inferiore a 400
i. Abassato di un livello per rischio alto in altri bias, e rischi non chiari di allocation concealment bias, cecità dei partecipanti (performance bias) e selective reporting bias
j. Abbassato di un livello per alto rischio di altri bias (sponsorizzazione) per 1 su 2 studi. Rischi non chiari per il performance bias (cecità del personale e dei partecipanti) e allocation concealment in tutti gli studi. Rischio non chiaro di selective reporting bias e altri bias i 1 su 2 studi.

k. I^2=84%

l. Abbassato di un livello per alto rischio di altri bias (sponsorizzazione) in 1 su 2 studi. Rischi non chiari per il performance bias (cecità del personale e dei partecipanti) e allocation concealment in tutti gli studi. Rischio non chiaro di selective reporting bias in 1 su 2 studi.

m. Abbassato di un livello per numerosità dei partecipanti inferiore a 400 e intervalli che ci sovrappongono alla linea di non effetto

Bibliografia

1. Solomon R, Van Egeren LA, Mahoney G, Quon Huber MS, Zimmerman P. PLAY Project Home Consultation intervention program for young children with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *J Dev Behav Pediatr*. 2014 Oct;35(8):475-85
2. Lal R, Chhabria R. Early Intervention of Autism: A Case for Floor Time Approach. In: Fitzgerald M, editor. Recent Advances in Autism Spectrum Disorders - Volume I [Internet]. London: IntechOpen; 2013 [cited 2022 Oct 01]. Available from: https://www.intechopen.com/chapters/43407
3. Carter AS, Messinger DS, Stone WL, Celimli S, Nahmias AS, Yoder P. A randomized controlled trial of Hanen's 'More Than Words' in toddlers with early autism symptoms. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011 Jul;52(7):741-52
4. Mahoney G, Solomon R. Mechanism of Developmental Change in the PLAY Project Home Consultation Program: Evidence from a Randomized Control Trial. *J Autism Dev Disord*. 2016 May;46(5):1860-71
5. Casenhiser DM, Shanker SG, Stieben J. Learning through interaction in children with autism: preliminary data from asocial-communication-based intervention. *Autism*. 2013 Mar;17(2):220-41
6. Pajareya K, Nopmaneejumruslers K. A pilot randomized controlled trial of DIR/Floortime™ parent training intervention for pre-school children with autistic spectrum disorders. *Autism*. 2011 Sep;15(5):563-77

APPENDICE B

Analisi di sottogruppi

L'unico sottogruppo possibile è riferito agli intervalli di età cronologica. Un solo singolo studio prende in esame i bambini ("toddler") con età media inferiore ai 2 anni e gli altri un range di età compreso tra i 2 e i 6 anni.
L'analisi è stata eseguita per i seguenti esiti:

- Sintomi core-comunicazione interazione sociale (sottogruppo >2 anni: 2 studi, 148 partecipanti SMD=0.99 IC[-1.03 ; 3.01] p=0.34; sottogruppo ≤2 anni: 1 studio media dei partecipanti 45, SMD=-0,10 IC[-0.66 ; 0.47] p=0.74)
- Attenzione condivisa (sottogruppo >2 anni: 1 studio, 51 partecipanti SMD=1.22 IC[0.62 ; 1.82] p<0,0001; sottogruppo ≤2 anni: 1 studio 50 partecipanti, SMD=-0,17 IC[-0.39 ; 0.73] p=0.55)
- Abilità di linguaggio espressivo (sottogruppo >2 anni: 1 studio, media dei partecipanti 88, SMD=0,03 IC[-0.36 ; 0.42] p=0.88; sottogruppo ≤2 anni: 1 studio 50 partecipanti, SMD=-0,10 IC[-0.66 ; 0.47] p=0.83)
- Abilità di linguaggio recettivo (sottogruppo >2 anni: 1 studio, media dei partecipanti 113, SMD=0,12 IC[-0.25 ; 0.49] p=0.53; sottogruppo ≤2 anni: 1 studio 50 partecipanti, SMD=-0.25 IC[-0.81 ; 0.30] p=0.38)
- Abilità motorie (sottogruppo >2 anni: 1 studio, 99 partecipanti SMD=0.21 IC[-0,18 ; 0.61] p=0.29; sottogruppo ≤2 anni: 1 studio media dei partecipanti 45, SMD=-0,13 IC[-0.44 ; 0.70] p=0.65)
- Ritenzione in trattamento (sottogruppo >2 anni: 4 studi, 237 partecipanti RR=1.01 IC[0.94 ; 1.09] p=0.81; sottogruppo ≤2 anni: 1 studio 62 partecipanti, RR=1.05 IC[0.87 ; 1.25] p=0.63)

APPENDICE C

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	**Rischio con Evolutivo comprensivo individuale**			
Ritenzione in trattamento valutato con: numero di partecipanti che completano lo studio	913 per 1.000	**913 per 1.000** (867 a 968)	**RR 1.00** (0.95 a 1.06)	299 (5 RCT)[1,2,3,4,5]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b]

* **Il rischio nel gruppo di intervento** (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e **sull'effetto relativo** dell'intervento (e il suo IC al 95 %).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE Working Group
Qualità Alta: Siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato
Qualità Moderata: Siamo moderatamente fiduciosi nella stima effetto: l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso
Qualità Bassa: la nostra fiducia nella stima effetto è limitata: l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato
Qualità Molto Bassa : Abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto: l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per alto rischio di bias di cecità del valutatore (detection bias) in 1 su 5 studi. Alto rischio di altri bias (sponsorizzazione) per 1 su 5 studi. Alto rischio di bias per altri bias in 1 su 5 studi. Rischi non chiari per il performance bias (cecità del personale e dei partecipanti) e allocation concealment bias in tutti gli studi. Rischio non chiaro di reporting bias in 4 su 5 studi erischio non chiaro per altri bias in 1 studio.

b. Abbassato di due livelli perchè il campione studiato ha una bassa numerosità (<400) e intervallo di confidenza che comprende sia benefici che danni apprezzabili.

Bibliografia

1. Solomon R, Van Egeren LA, Mahoney G, Quon Huber MS, Zimmerman P. PLAY Project Home Consultation intervention program for young children with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *J Dev Behav Pediatr*. 2014 Oct;35(8):475-85
2. Lal R, Chhabria R. Early Intervention of Autism: A Case for Floor Time Approach. In: Fitzgerald M, editor. Recent Advances in Autism Spectrum Disorders - Volume I [Internet]. London: IntechOpen; 2013 [cited 2022 Oct 01]. Available from: https://www.intechopen.com/chapters/43407
3. Carter AS, Messinger DS, Stone WL, Celimli S, Nahmias AS, Yoder P. A randomized controlled trial of Hanen's 'More Than Words' in toddlers with early autism symptoms. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011 Jul;52(7):741-52
4. Casenhiser DM, Shanker SG, Stieben J. Learning through interaction in children with autism: preliminary data from asocial-communication-based intervention. *Autism*. 2013 Mar;17(2):220-41
5. Pajareya K, Nopmaneejumruslers K. A pilot randomized controlled trial of DIR/Floortime™ parent training intervention for pre-school children with autistic spectrum disorders. *Autism*. 2011 Sep;15(5):563-77

Tabella GRADE delle evidenze

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Evolutivo comprensivo individuale	nessun intervento o treatment as usual	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Sintomi core-Comunicazione Interazione sociale (follow up: intervallo 9 mesi a 12 mesi; valutato con: Diverse scale (Vinelend II socialization Vineland II communication, ADOS social-communication, Behavioural scale for Social Skills(BFSF), Social Communication Questionnaire(SCQ)_Clinico/Ricercatore)												
3[1,2,3]	studi randomizzati	serio[a]	molto serio[b]	non importante	molto serio[c]	nessuno	97	96	-	SMD **0.55 maggiore** (0.41 inferiore a 1.51 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Sintomatologia core ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi)_clinico/ricercatore (follow up: 12 mesi; valutato con: ADOS-RRB)												
1[4]	studi randomizzati	serio[d]	non importante	serio[e]	molto serio[c]	nessuno	57	55	-	SMD **0** (0.37 inferiore a 0.37 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Abilità di linguaggio_clinico/ricercatore (follow up: 12 mesi; valutato con: PLS4+CASL (Preschool Language Scale IV, Comprehensive Assessment of Spoken Language)												
1[5]	studi randomizzati	serio[f]	non importante	serio[e]	molto serio[c]	nessuno	25	26	-	SMD **0.22 maggiore** (0.33 inferiore a 0.77 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Funzionamento Globale, Miglioramento Globale_clinico/ricercatore (follow up: intervallo 3 mesi a 12 mesi; valutato con: Functional Emotional Assessment scala (FEAS))												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Evolutivo comprensivo individuale	nessun intervento o treatment as usual	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
2[1,6]	studi randomizzati	serio[g]	non importante	non importante	serio[h]	nessuno	72	71	-	SMD **0.55 maggiore** (0.21 maggiore a 0.88 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
Intenzionalità comunicativa_clinico/ricercatore (follow up: 9 mesi; valutato con: Parent–Child Free Play Procedure (PCFP)-frequency of intentional communication)												
1[3]	studi randomizzati	serio[i]	non importante	serio[e]	molto serio[c]	nessuno	22	24	-	SMD **0,09 inferiore** (0.67 inferiore a 0.49 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Stress genitori_genitore (follow up: 12 mesi; valutato con: Parenting Stress Index (PSI))												
1[1]	studi randomizzati	non importante	non importante	serio[e]	serio[h]	nessuno	62	63	-	SMD **0.3 inferiore** (0.65 inferiore a 0,05 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
Abilità cognitive_clinico/ricercatore (follow up: 9 mesi; valutato con: Mullen Early Learning Composite)												
1[3]	studi randomizzati	serio[i]	non importante	serio[e]	molto serio[c]	nessuno	24	25	-	SMD **0,07 inferiore** (0.63 inferiore a 0.49 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Attenzione condivisa_clinico/ricercatore (follow up: intervallo 9 mesi a 12 mesi; valutato con: Diverse scale: Early Social Communication Scales (ESCS)-initiating joint attention, modified Child Behavior Rating Scale (mCBRS)-initiation of joint attention.)												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Evolutivo comprensivo individuale	nessun intervento o treatment as usual	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
2[3,5]	studi randomizzati	serio[j]	molto serio[k]	non importante	molto serio[c]	nessuno	49	51	-	SMD **0.69 maggiore** (0.34 inferiore a 1.72 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO

Abilità di linguaggio espressivo_clinico/ricercatore (follow up: intervallo 9 mesi a 12 mesi; valutato con: Diverse scale: Mullen Expressive, MacArthur Communicative Development Inventory r word-gesture and word-sentences Produced)

2[1,3]	studi randomizzati	serio[l]	non importante	non importante	molto serio[c]	nessuno	69	69	-	SMD **0** (0.32 inferiore a 0.32 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO

Abilità di linguaggio recettivo_clinico/ricercatore (follow up: intervallo 9 mesi a 12 mesi; valutato con: Diverse scale: Mullen Receptive, MacArthur Communicative Development Inventory Understood)

2[1,3]	studi randomizzati	serio[l]	non importante	non importante	molto serio[c]	nessuno	83	81	-	SMD **0** (0.35 inferiore a 0.34 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO

Abilità motorie_clinico/ricercatore (follow up: intervallo 9 mesi a 12 mesi; valutato con: Diverse scale: Vineland II motor, Mullen Fine Motor)

2[1,3]	studi randomizzati	serio[l]	non importante	non importante	molto serio[m]	nessuno	74	69	-	SMD **0,19 maggiore** (0,13 inferiore a 0.5 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	IMPORTANTE

Ritenzione in trattamento (valutato con: numero di partecipanti che completano lo studio)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Evolutivo comprensivo individuale	nessun intervento o treatment as usual	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
5[1,2,3,5,6]	studi randomizzati	serio[n]	non importante	non importante	molto serio[o]	nessuno	139/150 (92.7%)	136/149 (91.3%)	RR 1.00 (0.95 a 1.06)	**0 meno per 1,000** (da 46 meno a 55 più)	⊕◯◯◯ Molto bassa	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per alto rischio di bias di cecità del valutatore (detection bias) in 1 su 3 studi. Alto rischio di altri bias (sponsorizzazione) per 1 su 3 studi. Richi non chiari per il performance bias (cecità del personale e dei partecipanti) in tutti gli studi. Rischio non chiaro di reporting bias i 1 su 3 studi.

b. I^2=88%

c. Abbassato di due livelli perchè il campione studiato ha una bassa numerosità (<400) e ampio intervallo di confidenza che comprende sia benefici che danni apprezzabili.

d. Rischio alto per il selective reporting bias, rischio non chiaro per l'allocation concealment bias e performance bias (cecità del personale e dei partecipanti).

e. Abbassato perchè il dato proviene da un singolo studio

f. Abbassato di un livello per rischi non chiari per allocation concealment, performance bias, selective reporting bias, altri bias.

g. Rischio di allocation concealment bias (assegnazione ai gruppi a confronto) e di performance bias (cecità del personale e dei partecipanti) non chiaro in entrambi gli studi. Rischio non chiaro per la randomizzazione in 1 su 2 studi. Rischio non chiaro in 1 su 2 studi di selective bias e di altri bias.

h. Abbassato di un livello per numerosità dei partecipanti inferiore a 400

i. Abassato di un livello per rischio alto in altri bias, e rischi non chiari di allocation concealment bias, cecità dei partecipanti (performance bias) e selective reporting bias

j. Abbassato di un livello per alto rischio di altri bias (sponsorizzazione) per 1 su 2 studi. Rischi non chiari per il performance bias (cecità del personale e dei partecipanti) e allocation concealment in tutti gli studi. Rischio non chiaro di selective reporting bias e altri bias i 1 su 2 studi.

k. I^2=84%

l. Abbassato di un livello per alto rischio di altri bias (sponsorizzazione) in 1 su 2 studi. Rischi non chiari per il performance bias (cecità del personale e dei partecipanti) e allocation concealment in tutti gli studi. Rischio non chiaro di selective reporting bias in 1 su 2 studi.

m. Abbassato di un livello per numerosità dei partecipanti inferiore a 400 e intervalli che ci sovrappongono alla linea di non effetto

n. Abbassato di un livello per alto rischio di bias di cecità del valutatore (detection bias) in 1 su 5 studi. Alto rischio di altri bias (sponsorizzazione) per 1 su 5 studi. Alto rischio di bias per altri bias in 1 su 5 studi. Rischi non chiari per il performance bias (cecità del personale e dei partecipanti) e allocation concealment bias in tutti gli studi. Rischio non chiaro di reporting bias in 4 su 5 studi erischio non chiaro per altri bias in 1 studio.

o. Abbassato di due livelli perchè il campione studiato ha una bassa numerosità (<400) e intervallo di confidenza che comprende sia benefici che danni apprezzabili.

Bibliografia

1. Solomon R, Van Egeren LA, Mahoney G, Quon Huber MS, Zimmerman P. PLAY Project Home Consultation intervention program for young children with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *J Dev Behav Pediatr*. 2014 Oct;35(8):475-85
2. Lal R, Chhabria R. Early Intervention of Autism: A Case for Floor Time Approach. In: Fitzgerald, M , editor. Recent Advances in Autism Spectrum Disorders - Volume I [Internet]. London: IntechOpen; 2013 [cited 2022 Sep 25]. Available from: https://www.intechopen.com/chapters/43407
3. Carter AS, Messinger DS, Stone WL, Celimli S, Nahmias AS, Yoder P. A randomized controlled trial of Hanen's 'More Than Words' in toddlers with early autism symptoms. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011 Jul;52(7):741-52
4. Mahoney G, Solomon R. Mechanism of Developmental Change in the PLAY Project Home Consultation Program: Evidence from a Randomized Control Trial. *J Autism Dev Disord*. 2016 May;46(5):1860-71
5. Casenhiser DM, Shanker SG, Stieben J. Learning through interaction in children with autism: preliminary data from asocial-communication-based intervention. *Autism*. 2013 ;17(2):220-41
6. Pajareya K, Nopmaneejumruslers K. A pilot randomized controlled trial of DIR/Floortime™ parent training intervention for pre-school children with autistic spectrum disorders. *Autism*. 2011 Sep;15(5):563-77

FOREST PLOT

Sintomi core ASD-Comunicazione e Interazione sociale. Valutata con diverse scale (Vineland II socialization Vineland II communication, ADOS socialization-communication, Parent Interview for Autism, Behavioural Scale for Social Skills, Social Communication Questionaire. [punteggi maggiori corrispondono a prestazioni/esiti migliori]

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.1.1 MTW				
Carter 2011	-0.095	0.29	34.6%	-0.10 [-0.66, 0.47]
Subtotal (95% CI)			**34.6%**	**-0.10 [-0.66, 0.47]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 0.33 (P = 0.74)				
1.1.2 DIR/Floortime				
Lal 2013	2.07	0.5	28.0%	2.07 [1.09, 3.05]
Solomon 2014	0.01	0.18	37.4%	0.01 [-0.34, 0.36]
Subtotal (95% CI)			**65.4%**	**0.99 [-1.03, 3.00]**
Heterogeneity: Tau² = 1.98; Chi² = 15.03, df = 1 (P = 0.0001); I² = 93%				
Test for overall effect: Z = 0.96 (P = 0.34)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.55 [-0.41, 1.51]**
Heterogeneity: Tau² = 0.61; Chi² = 16.06, df = 2 (P = 0.0003); I² = 88%				
Test for overall effect: Z = 1.12 (P = 0.26)				
Test for subgroup differences: Chi² = 1.03, df = 1 (P = 0.31), I² = 2.5%				

Sintomi core ASD-pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi valutato con ADOS restricted and repetitive behavior (RRB) [punteggi minori corrispondono a prestazioni/esiti migliori]

Study or Subgroup	Evolutivo Comprensivo Ind Mean	SD	Total	TAU/NoTreat Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.2.1 DIR/Floortime								
Mahoney 2016	6.24	2.67	57	6.23	2.67	55	100.0%	0.00 [-0.37, 0.37]
Subtotal (95% CI)			**57**			**55**	**100.0%**	**0.00 [-0.37, 0.37]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.02 (P = 0.98)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Abilità linguaggio. Valutata con Preschool Language Scale IV (PLS), Comprehensive Assessment of Spoken Language (CASL) [punteggi maggiori corrispondono a prestazioni/esiti migliori]

Study or Subgroup	Evolutivo Comprensivo Ind Mean	SD	Total	TAU/NoTreat Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.3.1 DIR/Floortime								
Casenhiser 2013	0.72	0.39	25	0.64	0.32	26	100.0%	0.22 [-0.33, 0.77]
Subtotal (95% CI)			**25**			**26**	**100.0%**	**0.22 [-0.33, 0.77]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.79 (P = 0.43)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Funzionamento globale, Miglioramento globale. Valutato con Functional Emotional Assessment Scale (FEAS) [punteggi maggiori corrispondono a prestazioni/esiti migliori]

Study or Subgroup	Evolutivo Comprensivo Ind Mean	SD	Total	TAU/NoTreat Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.4.1 DIR/Floortime								
Solomon 2014	43.58	12.35	57	37.14	14.24	55	79.3%	0.48 [0.10, 0.86]
Pajareya 2011	7	6.3	15	1.9	6.1	16	20.7%	0.80 [0.07, 1.54]
Subtotal (95% CI)			**72**			**71**	**100.0%**	**0.55 [0.21, 0.88]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.58, df = 1 (P = 0.45); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 3.20 (P = 0.001)								
Total (95% CI)			**72**			**71**	**100.0%**	**0.55 [0.21, 0.88]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.58, df = 1 (P = 0.45); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 3.20 (P = 0.001)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Intenzionalità comunicativa. Valutata con Parent-Child Free Play Procedure (PCFP)-frequency of intentional communication. [punteggi maggiori corrispondono a prestazioni/esiti migliori]

Study or Subgroup	Evolutivo Comprensivo Ind Mean	SD	Total	TAU/NoTreat Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.5.1 MTW								
Carter 2011	18.91	20.5	22	20.75	21.14	24	100.0%	-0.09 [-0.67, 0.49]
Subtotal (95% CI)			**22**			**24**	**100.0%**	**-0.09 [-0.67, 0.49]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.29 (P = 0.77)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Stress genitori. Valutato con Parenting Stress Index [punteggi minori corrispondono a prestazioni/esiti migliori]

Study or Subgroup	Evolutivo Comprensivo Ind Mean	SD	Total	TAU/NoTreat Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.6.1 DIR/Floortime								
Solomon 2014	237	45.48	62	249.97	40.35	63	100.0%	-0.30 [-0.65, 0.05]
Subtotal (95% CI)			**62**			**63**	**100.0%**	**-0.30 [-0.65, 0.05]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 1.67 (P = 0.10)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Abilità cognitive. Valutate con Mullen Early Learning Composite (Mullen ELC) [punteggi maggiori corrispondono a prestazioni/esiti migliori]

Study or Subgroup	Evolutivo Comprensivo Ind Mean	SD	Total	TAU/NoTreat Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.7.1 MTW								
Carter 2011	63.88	14.41	24	64.88	13.94	25	100.0%	-0.07 [-0.63, 0.49]
Subtotal (95% CI)			**24**			**25**	**100.0%**	**-0.07 [-0.63, 0.49]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.24 (P = 0.81)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Attenzione condivisa. Valutata con Early Social Communication Scales (ESCS)-initiating joint attention, modified Child Behavior Rating Scale (mCBRS)-initiation of joint attention. [punteggi maggiori corrispondono a prestazioni/esiti migliori]

Study or Subgroup	Evolutivo Comprensivo Ind Mean	SD	Total	TAU/NoTreat Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.8.1 MTW								
Carter 2011	10.33	9.82	24	8.68	9.26	25	50.6%	0.17 [-0.39, 0.73]
Subtotal (95% CI)			**24**			**25**	**50.6%**	**0.17 [-0.39, 0.73]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.59 (P = 0.55)								
1.8.2 DIR/Floortime								
Casenhiser 2013	1.84	0.549	25	1.23	0.43	26	49.4%	1.22 [0.62, 1.82]
Subtotal (95% CI)			**25**			**26**	**49.4%**	**1.22 [0.62, 1.82]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 3.98 (P < 0.0001)								
Total (95% CI)			**49**			**51**	**100.0%**	**0.69 [-0.34, 1.72]**
Heterogeneity: Tau² = 0.46; Chi² = 6.26, df = 1 (P = 0.01); I² = 84%								
Test for overall effect: Z = 1.31 (P = 0.19)								
Test for subgroup differences: Chi² = 6.26, df = 1 (P = 0.01), I² = 84.0%								

Abilità linguaggio espressivo. Valutate con diverse scale (Mullen Scales of Early Learning-Expressive Language; MacArthur Communicative Development Inventory word-gesture produced; MacArthur Communicative Development Inventory word-sentences produced) [punteggi maggiori corrispondono a prestazioni/esiti migliori]

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.9.1 DIR/Floortime				
Solomon 2014	0.03	0.2	66.2%	0.03 [-0.36, 0.42]
Subtotal (95% CI)			**66.2%**	**0.03 [-0.36, 0.42]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 0.15 (P = 0.88)				
1.9.2 MTW				
Carter 2011	-0.06	0.28	33.8%	-0.06 [-0.61, 0.49]
Subtotal (95% CI)			**33.8%**	**-0.06 [-0.61, 0.49]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 0.21 (P = 0.83)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**-0.00 [-0.32, 0.32]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.07, df = 1 (P = 0.79); I² = 0%				
Test for overall effect: Z = 0.00 (P = 1.00)				
Test for subgroup differences: Chi² = 0.07, df = 1 (P = 0.79), I² = 0%				

Abilità linguaggio recettivo. Valutate con diverse scale (Mullen Scales of Early Learning-Receptive Language; MacArthur Communicative Development Inventory word-gesture understood) [punteggi maggiori corrispondono a prestazioni/esiti migliori]

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.10.1 DIR/Floortime				
Solomon 2014	0.12	0.189	66.6%	0.12 [-0.25, 0.49]
Subtotal (95% CI)			**66.6%**	**0.12 [-0.25, 0.49]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 0.63 (P = 0.53)				
1.10.2 MTW				
Carter 2011	-0.25	0.285	33.4%	-0.25 [-0.81, 0.31]
Subtotal (95% CI)			**33.4%**	**-0.25 [-0.81, 0.31]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 0.88 (P = 0.38)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**-0.00 [-0.35, 0.34]**
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 1.17, df = 1 (P = 0.28); I² = 15%				
Test for overall effect: Z = 0.02 (P = 0.98)				
Test for subgroup differences: Chi² = 1.17, df = 1 (P = 0.28), I² = 14.6%				

Abilità motorie. Valutate con diverse scale (Mullen Scales of Early Learning-fine motor; Vineland II motor) [punteggi maggiori corrispondono a prestazioni/esiti migliori]

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.11.1 MTW				
Carter 2011	0.13	0.29	30.0%	0.13 [-0.44, 0.70]
Subtotal (95% CI)			**30.0%**	**0.13 [-0.44, 0.70]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 0.45 (P = 0.65)				
1.11.2 DIR/Floortime				
Solomon 2014	0.21	0.19	70.0%	0.21 [-0.16, 0.58]
Subtotal (95% CI)			**70.0%**	**0.21 [-0.16, 0.58]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 1.11 (P = 0.27)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.19 [-0.13, 0.50]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.05, df = 1 (P = 0.82); I² = 0%				
Test for overall effect: Z = 1.17 (P = 0.24)				
Test for subgroup differences: Chi² = 0.05, df = 1 (P = 0.82), I² = 0%				

Ritenzione in trattamento. Numero di partecipanti che hanno completato il trattamento

Study or Subgroup	Evolutivo Comprensivo Ind Events	Total	TAU/NoTreat Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.12.1 DIR/Floortime						
Casenhiser 2013	25	25	26	26	50.8%	1.00 [0.93, 1.08]
Lal 2013	13	13	13	13	14.0%	1.00 [0.87, 1.15]
Pajareya 2011	15	16	16	16	9.9%	0.94 [0.79, 1.11]
Solomon 2014	57	64	55	64	16.5%	1.04 [0.91, 1.18]
Subtotal (95% CI)		**118**		**119**	**91.2%**	**1.00 [0.95, 1.06]**
Total events	110		110			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.91, df = 3 (P = 0.82); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.01 (P = 0.99)						
1.12.2 MTW						
Carter 2011	29	32	26	30	8.8%	1.05 [0.87, 1.25]
Subtotal (95% CI)		**32**		**30**	**8.8%**	**1.05 [0.87, 1.25]**
Total events	29		26			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.49 (P = 0.63)						
Total (95% CI)		**150**		**149**	**100.0%**	**1.00 [0.95, 1.06]**
Total events	139		136			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.24, df = 4 (P = 0.87); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.13 (P = 0.89)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.22, df = 1 (P = 0.64), I² = 0%						

Analisi di sottogruppo per intervalli di età: >2anni e ≤ 2 anni

NB: la suddivisione nelle due faSce di età coincide con i due tipi di intervento inclusi nel quesito: gli studi nel sottogruppo >2 anni hanno usato l'approccio DIR/Floortime, lo studio nel sottogruppo età ≤ 2 anni ha usato l'approccio More Than Words di Hanen

Sottogruppo: Età > 2 anni

Sintomi core ASD-Comunicazione e Interazione sociale. Valutata con diverse scale (Behavioural Scale for Social Skills, Social Communication Questionaire. [punteggi maggiori corrispondono a prestazioni/esiti migliori]

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Lai 2013	2.07	0.5	47.4%	2.07 [1.09, 3.05]
Solomon 2014	0.01	0.18	52.6%	0.01 [-0.34, 0.36]
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.99 [-1.03, 3.00]**

Heterogeneity: Tau² = 1.98; Chi² = 15.03, df = 1 (P = 0.0001); I² = 93%
Test for overall effect: Z = 0.96 (P = 0.34)

Attenzione condivisa. Valutata con modified Child Behavior Rating Scale (mCBRS)-initiation of joint attention. [punteggi maggiori corrispondono a prestazioni/esiti migliori]

Study or Subgroup	Evol Compr Indiv Mean	SD	Total	TAU/No Treat Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Casenhiser 2013	1.84	0.549	25	1.23	0.43	26		1.22 [0.62, 1.82]

Abilità linguaggio espressivo. Valutate con diverse scale (Mullen Scales of Early Learning-Expressive Language; MacArthur Communicative Development Inventory word-gesture produced; MacArthur Communicative Development Inventory word-sentences produced) [punteggi maggiori corrispondono a prestazioni/esiti migliori]

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Solomon 2014	0.03	0.2		0.03 [-0.36, 0.42]

Abilità linguaggio recettivo. Valutate con diverse scale (Mullen Scales of Early Learning-Receptive Language; MacArthur Communicative Development Inventory word-gesture understood)[punteggi maggiori corrispondono a prestazioni/esiti migliori]

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Solomon 2014	0.12	0.189		0.12 [-0.25, 0.49]

Abilità motorie. Valutate con Mullen Scales of Early Learning-fine motor [punteggi maggiori corrispondono a prestazioni/esiti migliori]

Study or Subgroup	Evol Compr Indiv Mean	SD	Total	TAU/No Treat Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Solomon 2014	59.94	26.36	52	54.33	26.03	47		0.21 [-0.18, 0.61]

Ritenzione in trattamento. Numero di partecipanti che hanno completato il trattamento.

Study or Subgroup	Evol Compr Indiv Events	Total	TAU/No Treat Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Casenhiser 2013	25	25	26	26	55.8%	1.00 [0.93, 1.08]
Lal 2013	13	13	13	13	15.3%	1.00 [0.87, 1.15]
Pajareya 2011	15	16	16	16	10.8%	0.94 [0.79, 1.11]
Solomon 2014	57	64	55	64	18.1%	1.04 [0.91, 1.18]
Total (95% CI)		**118**		**119**	**100.0%**	**1.00 [0.95, 1.06]**
Total events	110		110			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.91, df = 3 (P = 0.82); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.01 (P = 0.99)

Sottogruppo: Età ≤ 2 anni

Sintomi core ASD-Comunicazione e Interazione sociale. Valutata con diverse scale (Vineland II socialization Vineland II communication, ADOS socialization-communication, Parent Interview for Autism) [punteggi maggiori corrispondono a prestazioni/esiti migliori]

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Carter 2011	-0.095	0.29		-0.10 [-0.66, 0.47]

Attenzione condivisa. Valutata con Early Social Communication Scales (ESCS)-initiating joint attention [punteggi maggiori corrispondono a prestazioni/esiti migliori]

Study or Subgroup	Evol Compr Indiv Mean	SD	Total	TAU/No Treat Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Carter 2011	10.33	9.82	24	8.68	9.26	25		0.17 [-0.39, 0.73]

Abilità linguaggio espressivo. Valutate con Mullen Scales of Early Learning-Expressive Language [punteggi maggiori corrispondono a prestazioni/esiti migliori]

Study or Subgroup	Evol Compr Indiv Mean	SD	Total	TAU/No Treat Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Carter 2011	16.2	7.23	25	16.68	7.88	25		-0.06 [-0.62, 0.49]

Abilità linguaggio recettivo. Valutate con Mullen Scales of Early Learning-Receptive Language. [punteggi maggiori corrispondono a prestazioni/esiti migliori]

Study or Subgroup	Evol Compr Indiv Mean	SD	Total	TAU/No Treat Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Carter 2011	15.52	6.93	25	17.48	8.33	25		-0.25 [-0.81, 0.30]

Abilità motorie. Valutate con diverse scale (Mullen Scales of Early Learning-fine motor; Vineland II motor)[punteggi maggiori corrispondono a prestazioni/esiti migliori]

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Carter 2011	0.13	0.29		0.13 [-0.44, 0.70]

Ritenzione in trattamento. Numero di partecipanti che hanno completato il trattamento

Study or Subgroup	Evol Compr Indiv Events	Evol Compr Indiv Total	TAU/No Treat Events	TAU/No Treat Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Carter 2011	29	32	26	30		1.05 [0.87, 1.25]

Report analisi economica

Risorse necessarie
Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura al fine di individuare gli studi che avessero ad oggetto analisi economiche relative al consumo di risorse in termini di tipologia di professionisti che erogano le terapie psicosociali, durata media delle sessioni, perdita di produttività da parte del paziente/caregiver per la gestione dei sintomi propri dello spettro autistico (ASD), nonché studi riguardanti analisi di costo-efficacia sulla medesima categoria di trattamenti psicosociali.
La revisione è stata condotta interrogando i seguenti database: CENTRAL, OVID/Medline, Embase, PsychINFO e Web of Science. I dati estrapolati da tale revisione della letteratura sono stati utilizzati per informare un'analisi economica per la stima delle risorse mediamente assorbite su base annuale da un bambino/adolescente con ASD.

L'analisi economica è stata condotta secondo le metodiche dell'Activity Based Costing (ABC). Tale strumento per la determinazione dell'assorbimento delle risorse e la successiva valutazione del costo pieno dell'intervento oggetto dell'analisi si compone di tre fasi:

1. *Identificazione delle risorse*, in cui sono identificate le risorse necessarie all'erogazione delle terapie in esame, distinguendo ruoli e tempistiche in ciascuna fase nonché i segmenti in cui è scomponibile il processo, permettendo di associare il costo relativo a ciascuna operazione effettuata, o unità di materiale utilizzata, e consentendo di calcolare il costo pieno di tali sub-attività;
2. *Misurazione dei costi*, in cui, identificate le risorse necessarie all'erogazione dei trattamenti considerati, ne è effettuata la misurazione in termini di costo facendo riferimento a fonti quali: Tariffario DRG, Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali, letteratura scientifica.
3. *Valorizzazione dei risultati*: i valori monetari sono attribuiti ai rispettivi driver di costo, permettendo di determinare il valore pieno di ciascuna azione realizzata e del processo di erogazione nel suo complesso [1].

L'analisi economica considera tre macrocategorie di assorbimento risorse legate all'erogazione delle terapie oggetto di analisi:

- costi diretti relativi al training per la formazione dei professionisti (Tabella 1);
- costi diretti relativi all'erogazione della terapia da parte dei professionisti o caregiver precedentemente formati (Tabella 2);
- costi indiretti relativi alle perdite di produttività del caregiver per il tempo destinato all'erogazione della terapia (Tabella 3).

I risultati sono, dunque espressi in termini di costo pieno mensile degli interventi psicosociali oggetto di analisi. Nel presente studio è stata altresì condotta un'analisi

univariata al fine di determinare i parametri la cui variazione determina lo scostamento maggiore rispetto ai risultati inizialmente ottenuti.

RICERCA DEGLI STUDI INCLUSI E ANALISI ECONOMICA

Dalla ricerca sistematica della letteratura condotta su CENTRAL, OVID/Medline, Embase, PsychINFO e Web of Science sono stati individuati 1218 studi. Di tali citazioni, 1203 sono stati esclusi sulla base del titolo e dell'abstract e i rimanenti 15 studi sono stati valutati in full-text. Dalla lettura del full text sono stati esclusi ulteriori 10 articoli e 5 studi sono stati inclusi [3-7]. Inoltre, sono stati inclusi 2 studi dalla revisione sull'efficacia [8-9]. Quindi 10 studi in totale sono stati inclusi pertinenti per l'analisi economica dell'intervento evolutivo comprensivo individuale.

Analisi economica

Training professionale

Per la determinazione dei costi diretti relativi al dei professionisti atta all'erogazione degli approcci psicosociali qui considerati si è fatto ricorso al report annuale dell'*Agenzia per la Rappresentanza Negoziale nelle Pubbliche Amministrazioni* (ARAN) relativo alle retribuzioni medie pro-capite nella pubblica amministrazione e nel settore privato [2] da cui si è reperito il costo unitario orario per professionista sanitario che interviene nella formazione delle figure direttamente coinvolte nell'erogazione. In particolare, dal momento che si è evidenziata una significativa eterogeneità delle figure coinvolte nella formazione, è stato associato un costo medio orario alle figure degli psicoterapeuti, pedagoghi (al netto di specifici riferimenti a figure cliniche) psicologi ed infermieri basando tale assunzione sul costo orario da rapporto ARAN pressoché sovrapponibile per tali figure e pari in media a €14,30. Il costo medio orario delle figure mediche, non coinvolte nella fase di training ma nelle fasi successive ti erogazione delle terapie considerato nella presente valutazione economica è invece pari a €44,90. Tale costo così determinato è stato pesato per il tempo destinato da ciascuna figura alle sessioni di training (Tabella 1).

Tabella 1 – *Costo/minuto staff, n° sessioni, minuti/sessione di training per terapia*

	DIR	RDI	MTW
Costo orario staff	€ 0,24	€ 0,24	€ 0,24
N° Sessioni	1	0	8
N° persone in staff	1	0	1
Minuti/sessione	210	0	150
Costo Totale training	**€ 50,05**	**€ 0,00**	**€ 285,97**

Le tempistiche del training, in termini di sessioni, numero e tipologia delle figure professionali coinvolte, nonché della durata media di ciascuna sessione, sono stati determinati, così come per la fase di erogazione della terapia (Paragrafo successivo sulla erogazione delle terapie) mediante individuazione di studi reperiti dalla letteratura scientifica. Da tali studi è stato tratto il profilo medio di erogazione (Allegato 1) a cui si è fatto riferimento per la stima dei costi. Per la fase del training, il *More Than Words* (MTW) comporta un numero di sessioni da 150 minuti pari a 8 in cui interviene un operatore per ciascuna sessione, per un costo totale stimato pari a €285,97 attestandosi come il trattamento con l'assorbimento di risorse maggiore tra le alternative considerate. Il trattamento basato sul DIR, invece, risulta associato, al netto dell'RDI che non ha costo di training, ad un assorbimento di risorse più modesto e pari a €50,05

Erogazione delle terapie

Al fine di valorizzare l'assorbimento di risorse associato all'erogazione delle terapie oggetto di analisi da parte dei professionisti formati nella fase del training, è stato fatto riferimento al profilo medio di somministrazione ottenuto per ciascuna alternativa terapeutica facendo ricorso alle evidenze reperite nella letteratura scientifica (Allegato 1).

Come è possibile evincere dalla Tabella 2, il trattamento associato al costo di erogazione maggiore risulta essere il trattamento basato sull'utilizzo del *More Than Words* (MTW) con un costo per sessione pari a €71,49, mentre il trattamento più modesto in termini di impatto sulle risorse è il *Developmental, Individual-Difference, Relationshipb based - Floortime* (DIR), con un costo per sessione pari a €55,32 (Tabella 2). Il trattamento basato sulla metodica *Relationship Development Intervention* (RDI) si assesta su un costo di erogazione intermedio rispetto ai due trattamenti precedentemente considerati, con un assorbimento di risorse medio a sessione pari a €69,23 (Tabella 2).

Tabella 2 – *Costo orario professionisti, n° sessioni/settimana, n° ore/settimana, costo totale/settimana, costo/sessione dei trattamenti oggetto di analisi*

		DIR		RDI		MTW	
	Costo/ora	N° ope.	Ore/sett.	N° ope.	Ore/sett.	N° ope.	Ore/sett.
Medico	€ 44,90	1	0,9	2	1,33	0	0
Staff	€ 14,30	4	0,9	1	1,33	1,5	20
COSTO TOTALE (settimana)			**€ 87,80**		**€ 138,45**		**€ 428,96**
N° sessioni (settimana)			0,63		2		6
COSTO TOTALE (per sessione)			**€ 55,32**		**€ 69,23**		**€ 71,49**

ope: operatori

Costi indiretti

L'analisi ha inoltre preso in considerazione la perdita di produttività in cui incorrono i caregiver dei pazienti per rendere possibile l'erogazione della terapia. Per la realizzazione

di tale analisi si è assunto che i caregiver dei pazienti avessero un tasso di occupazione pari al 100%.

Tabella 3 – *Guadagno orario per classe lavorativa e distribuzione caregiver tra le classi lavorative*

CLASSE LAVORATIVA	GUADAGNO ANNUALE [13]	GUADAGNO ORARIO*	% di caregiver di ciascuna classe lavorativa [10]
Dirigenti	€ 101.096,00	**€ 48,60**	1,30%
Manager (livello intermedio)	€ 54.136,00	**€ 26,03**	4,40%
Impiegato	€ 30.770,00	**€ 14,79**	36,00%
Lavoratore/Apprendista	€ 24.780,00	**€ 11,91**	58,30%

(*) È stata considerata una media di 40 ore lavorative settimanali

Si è altresì assunto che il gruppo di caregiver fosse distribuito, in termini di tipologia di impiego, sulla base dei dati reperiti nel report *Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019* [10] in cui è indicata la percentuale di lavoratori afferenti a quattro macroclassi di impiego, a cui corrispondono altrettante macroclassi remunerative (Tabella 3):

- dirigenti;
- manager di livello intermedio;
- impiegati;
- lavoratori/apprendisti.

Tale distribuzione è stata utilizzata per pesare la perdita di produttività oraria media dei caregiver considerando le macroclassi retributive riportate in Tabella 3.
Per la determinazione dei costi indiretti determinati dalla perdita di produttività dei caregiver, è stato necessario realizzare le seguenti assunzioni:

- indipendentemente dalla categoria di impiego, il numero di ore settimanali lavorative considerato è pari a 40;
- a seconda del trattamento diagnostico considerato, il numero di ore lavorative perse da parte del caregiver è basato sul numero di ore totale di erogazione della terapia pesato per la percentuale di trial in cui era prevista la presenza del caregiver durante le sessioni di terapia per ciascun trattamento considerato;
- tenendo conto che, per ciascuna strategia in cui il setting di erogazione è diverso dal domicilio, è necessario che il caregiver accompagni il paziente presso la struttura sanitaria: per tale ragione è stata assunta una perdita di produttività ulteriore pari ad un'ora per ogni sessione di terapia;
- si è assunto per la determinazione dei risultati del base-case che la totalità dei caregiver non sia beneficiario di Legge 104/1992.

Sulla base delle assunzioni sopraelencate e le ore mensili di produttività perse riportate in Tabella 4, è stata determinata una perdita di produttività media associata all'erogazione del MTW pari a 77,33 ore mensili per un costo associato pari a €1.086,34 (Tabella 4). Tale

assorbimento risorse fa del MTW il trattamento con il maggior impatto in termini di costi indiretti assorbiti rispetto ai trattamenti qui considerati. Il DIR, per le modalità della sua erogazione, comporta un numero di ore dedicate da parte del caregiver pari a 3,48 su base mensile configurandosi come il trattamento con l'impatto sulle risorse indirette più modesto (€48,89). L'RDI si configura in linea con l'assorbimento risorse del DIR con un costo indiretto mensile pari a €187,26 ed un numero di ore mensili dedicate dal caregiver pari a 13,3.

Tabella 4 – *Perdita di produttività totale in termini di ore e di assorbimento di risorse mensile per l'intervento comprensivo individuale*

Trattamento	Perdita di produttività (ore/mese)	Perdita di produttività (costo/mese)
DIR	3,48	€ 48,89
RDI	13,3	€ 187,26
MTW	77,33	€ 1.086,34
Intervento Evolutivo Comprensivo Individuale (media)	**31,37**	**€ 440,83**

Assorbimento di risorse mensile

Dall'analisi di tutti i parametri considerati nello studio, nonché del costo unitario di ciascuno di essi, è stato possibile determinare il costo pieno di gestione di bambini/adolescenti con diagnosi di ASD mediante le terapie psicosociali qui analizzate. Il MTW si rivela essere il trattamento associato al costo di erogazione maggiore, pari mensilmente a €3.088,15. Il DIR si attesta come il trattamento con l'impatto più modesto sulle risorse assorbite nel medesimo orizzonte temporale (€450,14), mentre l'RDI si configura su un livello di costo intermedio, con un burden di erogazione/paziente pari a €741,07 (Tabella 5).

Tabella 5 – *Costo totale mensile per intervento evolutivo comprensivo individuale*

Trattamento	Costo di Training	Costo professionisti sanitari	Perdita di produttività caregiver	COSTI TOTALI
DIR	€ 50,05	€ 351,21	€ 48,89	**€ 450,14**
RDI	€ -	€ 553,81	€ 187,26	**€ 741,07**
MTW	€ 285,97	€ 1.715,83	€ 1.086,34	**€ 3.088,15**
Intervento Evolutivo Comprensivo Individuale (media)	**€ 112,00**	**€ 873,61**	**€ € 440,83**	**€ 1.426,45**

Analisi di sensitività univariata

Al fine di ridurre l'incertezza che caratterizza i parametri considerati nell'analisi e dunque i risultati ottenuti in termini di costo medio di erogazione delle alternative psicosociali investigate, è stata condotta un'analisi di sensitività deterministica ad un via che tiene conto dei range di scostamento dei parametri analizzati. Dal momento che non si conosce il reale ricorso alle declinazioni dell'intervento evolutivo comprensivo individuale nel contesto assistenziale italiano e nell'impossibilità di dare un peso specifico alle risorse assorbite dalle

stesse, si è proceduto a realizzare un'analisi univariata specifica per ciascuna declinazione dell'intervento che informasse sui parametri più sensibili alle variazioni in termini di risorse assorbite.

Developmental, Individual-Difference, Relationshipb based – Floortime (DIR/Floortime)
Come è possibile osservare in Figura 1, i parametri la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base sono il numero di sessioni in cui interviene personale dello staff durante la settimana ed il numero di persone dello staff: un aumento di tali parametri determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €499,33; al contrario, una riduzione nel valore assoluto degli stessi comporta una riduzione del costo medio di gestione del paziente fino a €400,95.

Figura 1 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) - DIR*

Il numero di clinici per sessione e di sessioni in cui intervengono figure cliniche rientra anch'esso tra i parametri la cui variazione significativamente impatta sui risultati ottenuti nello scenario base: un aumento di tale parametro determina un aumento del costo a €488,75, mentre una riduzione in tale numero implica una più modesta contrazione di risorse assorbite per un costo pari a €411,52.

Relationship Development Intervention (RDI)
Come è possibile osservare in Figura 2, i parametri la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di sessioni in cui interviene personale clinico durante la settimana ed il numero di professionisti sanitari che intervengono: un aumento di tali parametri determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €860,51; al contrario, una riduzione nel valore assoluto degli stessi comporta una riduzione del costo medio di gestione del paziente fino a €621,64.

Figura 2 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – RDI*

Il numero di ore dedicate alla cura del paziente da parte del caregiver rientra anch'esso tra i parametri la cui variazione significativamente impatta sui risultati ottenuti nello scenario base: un aumento di tale parametro determina un aumento del costo a €787,89, mentre una riduzione in tale numero implica una più modesta contrazione di risorse assorbite per un costo pari a €694,26.

More Than Words - The Hanen Program (MTW)

Come è possibile osservare in Figura 3, i parametri la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di sessioni in cui interviene personale dello staff durante la settimana ed il numero di componenti dello staff: un aumento di tali parametri determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €3.517,11; al contrario, una riduzione nel valore assoluto degli stessi comporta una riduzione del costo medio di gestione del paziente fino a €2.569,19.

Figura 3– *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – MTW*

Il numero di ore dedicate alla cura del paziente da parte del caregiver rientra anch'esso tra i parametri la cui variazione significativamente impatta sui risultati ottenuti nello scenario base: un aumento di tale parametro determina un aumento del costo a €3.359,73, mentre una riduzione in tale numero implica una più modesta contrazione di risorse assorbite per un costo pari a €2.816,56.

CONCLUSIONE

La presente analisi ha cercato di determinare, a livello più alto di accuratezza, mediante la realizzazione di una analisi della letteratura disponibile e la conduzione di un'analisi economica, i costi associati all'erogazione di alcune terapie psicosociali per la gestione dei bambini/adolescenti con diagnosi di ASD. Da tale analisi è emerso che l'assorbimento di risorse mensile medio è pari a €1.426,45 per tutte le strategie. In particolare, la terapia basata sui sull'assorbimento di risorse più alto è risultata quella basata sull'utilizzo del *More Than Words – Floortime (MTW)* (€3.088,15), mentre l'alternativa basata sull'utilizzo del *Developmental, individual-difference, relationshipb based (DIR)* comporta il costo mensile più basso e pari a €450,14. Dal punto di vista della perdita di produttività da parte del caregiver, è il ricorso al *MTW* che implica l'assorbimento di risorse più elevato €1.086,34, mentre il *DIR* è associato al minor costo pari a €48,89.

I dati impiegati per la stima dell'assorbimento delle risorse associate all'impiego delle strategie psicosociali analizzate derivano da trial clinici in cui le alternative sono state studiate in campioni di bambini/adolescenti con diagnosi di autismo o, in mancanza di trial clinico, reperiti in letteratura grigia. Al fine di irrobustire ulteriormente i risultati ottenuti, è stata condotta su tali parametri un'analisi di sensitività univariata, per individuare le variabili la cui variazione comporta una significativa variazione dei valori medi stimati.

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie

Qual'è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?

La più importante criticità nella corretta determinazione dei costi associati all'erogazione di tali terapie consiste nell'elevata variabilità riscontrata in letteratura relativa al metodo di gestione del paziente, all'identificazione dei professionisti coinvolti nel processo di cura nonché alla durata e alla frequenza di trattamento e alla percentuale di sessioni erogate presso la clinica o presso il domicilio del paziente. Per ogni trattamento esistono, infatti, linee guida generiche per la corretta erogazione degli stessi che vengono applicate in maniera differente da ciascuna struttura sulla base sia della disponibilità di risorse (in termini di personale coinvolto, spazi, ecc…) sia del grado di gravità della condizione che caratterizza il campione coinvolto. Tale variabilità determina un elevato grado di incertezza riguardo i costi associati ai trattamenti: tale scenario sottolinea una bassa robustezza delle evidenze e rende dunque auspicabile sia la realizzazione di studi più accurati che colmino le lacune riscontrate in letteratura sia la determinazione di linee guida più precise che consentano di applicare i trattamenti nelle varie strutture con un grado inferiore di variabilità.

BIBLIOGRAFIA

1. Ruggeri, M., Basile, M., Armuzzi, A., & Cicchetti, A. (2016). Activity-based costing and budget analysis of vedolizumab versus conventional treatments in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Global & Regional Health Technology Assessment*, 4(1), 0-0
2. Agenzia per la Rappresentanza Negoziale nelle Pubbliche Amministrazioni; Retribuzioni Medie Pro-Capite nella Pubblica Amministrazione e nel Settore Privato – Disponibile a: https://www.aranagenzia.it/statistiche-e-pubblicazioni/dati-statistici.html;
3. Mahoney, G., & Solomon, R. (2016). Mechanism of developmental change in the PLAY project home consultation program: Evidence from a randomized control trial. *Journal of autism and developmental disorders*, 46(5), 1860-1871
4. Pajareya, K., & Nopmaneejumruslers, K. (2011). A pilot randomized controlled trial of DIR/Floortime™ parent training intervention for pre-school children with autistic spectrum disorders. Autism, 15(5), 563-577
5. Wang, N., Wang, Y., & Han, H. (2019, January). Efficiency of Relational Development Intervention Program for Children with Autism. In 2018 International Workshop on Education Reform and Social Sciences (ERSS 2018). Atlantis Press
6. Carter, A. S., Messinger, D. S., Stone, W. L., Celimli, S., Nahmias, A. S., & Yoder, P. (2011). A randomized controlled trial of Hanen's 'More Than Words' in toddlers with early autism symptoms. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 52(7), 741-752.
7. Solomon, R., Necheles, J., Ferch, C., & Bruckman, D. (2007). Pilot study of a parent training program for young children with autism: The PLAY Project Home Consultation program. *Autism*, 11(3), 205-224
8. McConachie, H., Randle, V., Hammal, D., & Le Couteur, A. (2005). A controlled trial of a training course for parents of children with suspected autism spectrum disorder. *The Journal of pediatrics*, 147(3), 335-340
9. Casenhiser, D. M., Binns, A., McGill, F., Morderer, O., & Shanker, S. G. (2015). Measuring and supporting language function for children with autism: Evidence from a randomized control trial of a social-interaction-based therapy. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(3), 846-857
10. Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019: L'analisi del mercato retributivo Italiano – dati aggiornati al secondo semestre 2018 – Disponibile a: https://www.jobpricing.it/blog/project/salary-outlook-2019-prima-edizione/.

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: “In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare intervento Evolutivo Comprensivo piuttosto che non utilizzare intervento Edvolutivo Comprensivo?”
Sulla base di questa valutazione, che ha tenuto conto della natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all’argomento della LG 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 non ha determinato la sussistenza di conflitti tali da necessitare la misura dell'esclusione dalla partecipazione alla formulazione dei giudizi sui criteri del framework EtD e alla votazione sulle raccomandazioni.

Consultazione pubblica

La consultazione pubblica sugli interventi terapeutici abilitativi riabilitativi si è svolta dal 28 novembre 2022 al 27 dicembre 2022. 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).

Il questionario utilizzato per questa consultazione ha previsto anche una domanda aperta ed 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”. Di seguito vengono riportati i risultati della consultazione pubblica.

	EVOLUTIVI COMPRENSIVI		
	Domanda		**Media dei punteggi assegnati**
	La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.		**3,7**
	La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.		**3,3**
	La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.		**3,4**
	La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.		**3,4**
	Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile).		
N°	**Nome_stakeholder**	**Commenti**	**Risposta del Panel**
1	ETS HEKAUXILIUM ADERENTE FISH		
2	Fondazione Marino per l'autismo ONLUS	il DIR non è un trattamento ritenuto efficace dagli utenti parimenti ad altri interventi comportamentali per cui va evidenziato esplicitamente e differenziato. Va eliminata la frase finale" il Panel ritiene possano esistere degli effetti postivi che non siano stati appropriatamente testati: questo giudizio pone la scelta del trattamento privilegiata rispetto alle altre. Chiedo che il giudizio sulla larga diffusione dell'ABA venga esplicitato come in nota per le raccomandazioni 1.1 e 2.1.	Il Panel ha valutato l'efficacia degli interventi evolutivi comprensivi attraverso cinque studi clinici randomizzati (sei pubblicazioni) ed ha formulato una raccomandazione a favore condizionata. Nel testo della LG 21 veniva riportato che "non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra gli interventi ABA e Developmental individual-difference relationship-based intervention (DIR) (pag. 54). Il Panel ha accolto il suggerimento dello stakeholder ed ha eliminato la frase indicata dallo stakeholder.
3	AMICO-DI		
4	Ambulatorio Minori di Fondazione Sospiro		
5	ANGSA APS/Onlus	il DIR non è un trattamento ritenuto efficace dagli utenti parimenti ad altri interventi comportamentali per cui va evidenziato esplicitamente e differenziato. Riteniamo importante che venga eliminata la frase finale" il Panel ritiene possano esistere degli effetti postivi	Il Panel osserva che il commento dello stakeholder n.5 si sovrappone a quello fornito dallo stalkeholder n.2 Si veda risposta fornita allo stakeholder n.2.

		che non siano stati appropriatamente testati: questo giudizio pone la scelta del trattamento privilegiata rispetto alle altre. Chiediamo che il giudizio sulla larga diffusione dell'ABA venga esplicitato come in nota per le raccomandazioni 1.1 e 2.1.	
6	ACT-Italia		
7	AITNE-Associazione Italiana Terapisti della Neuro e Psicomotricita' dell'età evolutiva	Gli studi su cui si basa la raccomandazione fanno riferimento unicamente a bambini sino ai 6 anni e non agli adolescenti.	Nella Linea Guida – Considerazioni per i sottogruppi - il Panel ha indicato che non sono stati osservati effetti di sottogruppo. Nei materiali supplementari è stata riportata nel dettaglio l'analisi condotta.
8	A.I.T.O. (Associazione Italiana di Terapia Occupazionale)		
9	Opera don Orione		
10	FIDA	Stesse note della Raccomandazione 3.1	Si veda commento fornito allo stakeholder n.10 alla sezione precedente
11	Commissione di Albo Nazionale Educatori Professionali		
12	AITeRP		
13	SIDIN		
14	ANUPI TNPEE		
15	CABAU, cooperativa sociale onlus	Si ritiene estremamente impreciso e fuorviante distinguere gli interventi evolutivi comportamentali dagli interventi evolutivi comprensivi individuali (come ad es. il DIR) sulla base dell'affermazione "i secondi si differenziano dai primi perché hanno in genere alla base una teoria dello sviluppo del bambino tipico, le cui traiettorie hanno subito un rallentamento, un arresto o, comunque, un'evoluzione atipica nel caso dei bambini con ASD. Scopo del trattamento è quello di riorientare la traiettoria evolutiva del bambino utilizzando strategie di promozione e sviluppo delle abilità di comunicazione e di interazione sociale". Riportare in questi termini la distinzione tra	Il Panel ha riformulato i testi nella premessa dell'intervento per chiarire la distinzione approccio evolutivo e comportamentale. Il Panel ha chiarito che l'intervento dovrebbe essere effettuato e coordinato da professionisti sanitari adeguatamente formati e che gli obiettivi e le strategie terapeutiche abilitative/riabilitative dovrebbero essere condivise con la famiglia e con il personale scolastico con l'obiettivo di dare continuità all'intervento.

		approcci comportamentali e approcci evolutivi si ritiene che possa favorire una grave confusione. In generale, gli interventi comportamentali sono spesso basati su una valutazione delle abilità funzionali effettuata attraverso strumenti standardizzati come il VB-MAPP (Sundberg, 2008) o la Esdm cheklist (Rogers, 2010), che riportano le principali abilità che un minore entro i 48 mesi dovrebbe sviluppare considerando lo sviluppo tipico. Inoltre, anche gli interventi naturalistici comportamentali comprensivi individuali, volti a promuovere lo sviluppo spontaneo di abilità quali l'interazione sociale e la comunicazione, si basano su metodologie di insegnamento che seguono le traiettorie dello sviluppo tipico. Infine, risulta fondamentale definire l'iter ed i livelli di formazione minimi dei professionisti sanitari che possono erogare tali interventi.	
16	SIACSA		
17	Università di Enna Kore		
18	IESCUM	L'affermazione che "l'approccio evolutivo è un approccio centrato sul bambino" ,e che "il modello DIR è un approccio evolutivo e interattivo di lavoro con il bambino (Greenspan e Wider, 1999) che consente di elaborare un intervento "su misura", in accordo col profilo individuale di quel bambino" messa come distintiva del DIR non è di fatto distintiva dato che definisce qualunque intervento comportamentale ed evolutivo basato sui principi dello sviluppo e dell'apprendimento.	Il Panel sottolinea che la descrizione ""il modello DIR è un approccio evolutivo e interattivo di lavoro con il bambino (Greenspan e Wider, 1999) è la descrizione che gli Autori hanno fornito dell'intervento. Il Panel ha riportato fedelmente tale descrizione senza l'intenzione di volerla attribuire in modo esclusivo all'intervento DIR.
19	FLI - Federazione Logopedisti Italiani		
20	Ceron Davide_ANEP		
21	Associazione Italiana di Analisi e Modificazione del Comportamento (AIAMC)	Concordiamo con la mancanza di prove di efficacia di questi interventi anche perché non sono confrontati con interventi basati sull'ABA che avevano mostrato la loro efficacia da	I quesiti inclusi nella presente Linea Guida sono stati prioritizzati dai membri del Panel attraverso un processo specifico descritto nell'introduzione metodologica del testo della Linea Guida.

	molti anni. Il solo confronto con il placebo non è eticamente plausibile. Non siamo invece d'accordo che si possano consigliare interventi dopo aver affermato la qualità molto bassa delle prove a loro sostegno. Questo intervento si è diffuso in Italia in quanto la formazione della stragrande maggioranza degli psicologi e psicoterapeuti è di tipo psicodinamico come il DIR appunto si presenta.	Tutti i quesiti inclusi nella presente linea guida sono stati indicati dai membri del Panel attraverso un processo di votazione. Il Panel ha valutato i risultati di trial clinici in l'efficacia di un intervento sperimentale veniva valutata attraverso il confronto con l'intervento che solitamente era erogato alla popolazione in oggetto. Questo confronto viene spesso definito come "standard of care" o "terapia standard". In accordo con il Panel, sono stati ricercati solo studi randomizzati e controllati (RCT), con randomizzazione in parallelo, cross over, o con sospensione. La randomizzazione, se ben condotta, protegge contro eventuali differenze sistematiche tra i gruppi di trattamento a confronto e permette di valutare la relazione causale tra l'intervento in esame e gli esiti in studio. Sono stati esclusi gli studi quasi-randomizzati, come quelli che randomizzano utilizzando giorni della settimana alternati, e gli studi open-label. Per gli RCT con disegno cross-over sono stati considerati solo i risultati del primo periodo di randomizzazione. Se necessario, il gruppo ERT ha comunque descritto narrativamente le evidenze provenienti da revisioni sistematiche di studi non randomizzati. La valutazione complessiva delle sezioni del framework EtD ha orientato il Panel a formulare una raccomandazione a favore per l'utilizzo dell'intervento educativo comprensivo. La qualità molto bassa delle prove giustifica la forza della raccomandazione che risulta essere condizionata. Nell'introduzione della linea guida il panel ha concordato di descrivere una sezione specifica dedicata alla corretta interpretazione della forza della raccomandazione in cui vengono citati i riferimenti internazionali adottati (Schunemann *et al.*, 2018)
22 A.P.R.I.	Concordiamo con la mancanza di prove di efficacia di questi interventi anche perché non sono confrontati con interventi basati sull'ABA che avevano mostrato la loro efficacia da molti anni. Il solo confronto con il	Il Panel osserva che il commento dello stakeholder n.22 si sovrappone a quello fornito dallo stalkeholder n.21

	placebo non è eticamente plausibile. Non siamo invece d'accordo che si possano consigliare interventi dopo aver affermato la qualità molto bassa delle prove a loro sostegno. Questo intervento si è diffuso in Italia in quanto la formazione della stragrande maggioranza degli psicologi e psicoterapeuti è di tipo psicodinamico come il DIR appunto si presenta.	Si veda risposta fornita allo stakeholder n.21.
23 FNO TSRM e PSTRP		
24 Vincenza Amato		
25 AARBA	6.1 Concordiamo con la mancanza di prove di efficacia di questi interventi anche perché non sono confrontati con interventi basati sull'ABA che avevano mostrato la loro efficacia da molti anni. Il solo confronto con il placebo non è eticamente plausibile. Non siamo invece d'accordo che si possano consigliare interventi dopo aver affermato la qualità molto bassa delle prove a loro sostegno. Questo intervento si è diffuso in Italia in quanto la formazione della stragrande maggioranza degli psicologi e psicoterapeuti è di tipo psicodinamico come il DIR appunto si presenta.	Il Panel osserva che il commento dello stakeholder n.25 si sovrappone a quello fornito dallo stalkeholder n.21 Si veda risposta fornita allo stakeholder n.21.

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.

Versione finale delle raccomandazioni

Successivamente al processo di consultazione pubblica e revisione esterna indipendente, il gruppo di lavoro ha apportato alcune modifiche nei testi di commento descrittivi e di chiarimento della Linea Guida. Nel marzo 2023 è stato condotto un aggiornamento della letteratura disponibile.
Tenendo conto di tutti i commenti valutati e delle osservazioni dei revisori esterni, Il Panel ha deciso di integrare la raccomandazione con una nota specifica.

Tutti i membri del Panel e i 3 revisori esterni hanno approvato la formulazione finale della raccomandazione e i testi di accompagnamento.

Raccomandazione finale

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** gli interventi evolutivi comprensivi individuale in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove). **Nota:** Il *Panel* riconosce che le prove esaminate sono relative alla popolazione di bambini con età compresa tra i due e i sei anni.

CBT

Quesito

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare Cognitive Behavior Therapy (CBT)?

Protocollo di revisione sistematica

Popolazione

Bambini e adolescenti con ASD

Intervento

Utilizzo di Cognitive behavior therapy (CBT)

Confronto

Non utilizzo di Cognitive behavior therapy

Outcome (Esiti)

Ansia,
Depressione
Abilità nella vita quotidiana e socializzazione
Abilità sociali
Gravita dei sintomi dello spettro autistico
Ritenzione in trattamento

Tipo di studi inclusi

Studi randomizzati controllati. La randomizzazione protegge contro le differenze sistematiche tra i gruppi di trattamento che sono contrapposti e permette di valutare la relazione causale tra l'intervento e gli esiti in studio. Descriveremo le evidenze provenienti da revisioni sistematiche di studi non randomizzati.

Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi

È stato effettuato un aggiornamento delle ricerche sistematiche della letteratura fino al marzo 2023, senza limitazioni di lingua. Per la strategia di ricerca per gli effetti desiderabili ed indesiderabili sono stati inoltre ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli identificati attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov). Per l'identificazione di studi riguardanti l'accettabilità, i valori, l'equità, la fattibilità, le risorse economiche degli interventi è stata effettuata la ricerca sistematica della letteratura consultando le banche dati, in combinazione con le strategie sviluppate per l'identificazione degli studi sull'efficacia degli interventi.

Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Library issue 3, 2023)

#1MeSH 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)
#8school NEXT age*
#9#7 OR #8
#10#6 AND #9
#11MeSH descriptor: [Behavior Therapy] explode all trees
#12MeSH descriptor: [Psychotherapy] explode all trees
#13CBT:ti,ab,kw
#14(cognitiv* NEAR3 (behav* or treatment* or technique* or therap* or intervention* or restructur* or reappraisal*))
#15(behav* NEAR3 (treatment* OR therap* or intervention* OR activat* or technique* or modif* or change*))
#16coping* NEAR3 (skill* or strateg*)
#17psychotherap*:ti,ab
#18(problem NEAR2 solving):ti,ab
#19{OR #11-#18}
#20#10 AND #19 with Cochrane Library publication date from Jan 2020 to present, in Cochrane Reviews

The Cochrane Library (Issue 4, 2020) Disegno di studio: RS

#1MeSH 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)
#8school next age*
#9#7 or #8
#10#6 and #9
#11MeSH descriptor: [Behavior Therapy] explode all trees
#12MeSH descriptor: [Psychotherapy] this term only
#13CBT:ti,ab,kw
#14cognitiv* NEAR3 (behav* or treatment* or technique* or therap* or intervention* or restructur* or reappraisal*)
#15behav* NEAR3 (treatment* OR therap* or intervention* OR activat* or technique* or modif* or change*)
#16coping* NEAR3 (skill* or strateg*)
#17psychotherap*:ti,ab
#18(problem NEAR2 solving):ti,ab
#19{OR #11-#18}
#20#10 and #19 with in Cochrane Review

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to 2020 April 04> Disegno di studio: RS

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 child/ or adolescent/ or pediatrics/
9 (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.
10 (school adj2 age*).ti,ab.
11 8 or 9 or 10
12 7 and 11
13 exp Behavior Therapy/

14 Psychotherapy/
15 CBT.ti,ab.
16 (cognitiv* adj3 (behav* or treatment* or technique* or therap* or intervention* or restructur* or reappraisal*)).ti,ab,kw.
17 (behav* adj3 (treatment* or therap* or intervention* or activat* or technique* or modif* or change*)).ti,ab,kw.
18 (problem adj2 solving).ti,ab.
19 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18
20 12 and 19
21 meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/
22 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf,kw.
23 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf,kw.
24 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf,kw.
25 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw.
26 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.
27 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.
28 (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw.
29 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.
30 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.
31 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
32 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw.
33 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw.
34 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab,kf,kw.
35 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
36 20 and 35

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to March 10, 2023>

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 child/ or adolescent/ or pediatrics/
9 (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.
10 (school adj2 age*).ti,ab.
11 8 or 9 or 10
12 7 and 11
13 exp Behavior Therapy/
14 Psychotherapy/
15 CBT.ti,ab.
16 (cognitiv* adj3 (behav* or treatment* or technique* or therap* or intervention* or restructur* or reappraisal*)).ti,ab,kw.
17 (behav* adj3 (treatment* or therap* or intervention* or activat* or technique* or modif* or change*)).ti,ab,kw.
18 (problem adj2 solving).ti,ab.
19 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18
20 12 and 19
21 meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/
22 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf,kw.
23 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf,kw.
24 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf,kw.
25 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw.
26 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.
27 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.
28 (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw.
29 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.
30 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.
31 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
32 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw.
33 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw.
34 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab,kf,kw.
35 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
36 20 and 35
37 limit 36 to yr="2020 -Current"

Embase <1974 to 2020 April 04> Disegno di studio: RS

1 exp autism/
2 pervasive development$ disorder$.tw.

3 (PDD or PDDs or ASD or ASDs).tw.
4 autis$.tw.
5 asperger$.tw.
6 kanner$.tw.
7 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
8 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
9 (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.
10 (school adj2 age*).ti,ab.
11 8 or 9 or 10
12 7 and 11
13 exp behavior therapy/
14 CBT.ti,ab.
15 (cognitiv* adj3 (behav* or treatment* or technique* or therap* or intervention* or restructur* or reappraisal*)).ti,ab,kw.
16 (behav* adj3 (treatment* or therap* or intervention* or activat* or technique* or modif* or change*)).ti,ab,kw.
17 (problem adj2 solving).ti,ab.
18 13 or 14 or 15 or 16 or 17
19 12 and 18
20 "systematic review"/ or meta analysis/
21 "meta analysis (topic)"/
22 "systematic review (topic)"/
23 biomedical technology assessment/
24 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.
25 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.
26 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab.
27 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.
28 (handsearch* or hand search*).ti,ab.
29 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.
30 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.
31 (meta regression* or metaregression*).ti,ab.
32 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.
33 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.

34 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
35 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.
36 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.
37 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.
38 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
39 19 and 38

Embase <1974 to 2023 March 10>

1 exp autism/
2 pervasive development$ disorder$.tw.
3 (PDD or PDDs or ASD or ASDs).tw.)
4 autis$.tw.
5 asperger$.tw.
6 kanner$.tw.
7 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
8 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
9 (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.
10 (school adj2 age*).ti,ab.
11 8 or 9 or 10
12 7 and 11
13 exp behavior therapy/
14 CBT.ti,ab.
15 (cognitiv* adj3 (behav* or treatment* or technique* or therap* or intervention* or restructur* or reappraisal*)).ti,ab,kw.
16 (behav* adj3 (treatment* or therap* or intervention* or activat* or technique* or modif* or change*)).ti,ab,kw.
17 (problem adj2 solving).ti,ab.
18 13 or 14 or 15 or 16 or 17
19 12 and 18
20 "systematic review"/ or meta analysis/
21 "meta analysis (topic)"/
22 "systematic review (topic)"/
23 biomedical technology assessment/
24 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.
25 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.

26 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab.
27 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.
28 (handsearch* or hand search*).ti,ab.
29 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.
30 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.
31 (meta regression* or metaregression*).ti,ab.
32 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.
33 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.
34 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
35 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.
36 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.
37 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.
38 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
39 19 and 38
40 limit 39 to yr="2020 -Current"

PsycINFO <1806 to April Week 1 2020> Disegno di studio: RS

1 exp Pervasive Developmental Disorders/
2 pervasive development$ disorder$.tw.
3 (PDD or PDDs or ASD or ASDs).tw.
4 (autis* or asperg* or kanner*).tw.
5 1 or 2 or 3 or 4
6 (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.
7 adolescent.mp.
8 (school adj2 age*).ti,ab.
9 6 or 7 or 8
10 exp Behavior Therapy/
11 CBT.ti,ab.
12 (cognitiv* adj3 (behav* or treatment* or technique* or therap* or intervention* or restructur* or reappraisal*)).ti,ab.
13 (behav* adj3 (treatment* or therap* or intervention* or activat* or technique* or modif* or change*)).ti,ab.
14 (problem adj2 solving).ti,ab.
15 10 or 11 or 12 or 13 or 14

16 5 and 9 and 15
17 (((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*))).ti,ab,id. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab,id. and "Literature Review".md.) or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or "web of science").ab. or ("systematic review" or "meta analysis").md.
18 16 and 17

APA PsycInfo <1806 to February Week 4 2023>

1 exp Pervasive Developmental Disorders/
2 pervasive development$ disorder$.tw.
3 (PDD or PDDs or ASD or ASDs).tw.
4 (autis* or asperg* or kanner*).tw.
5 1 or 2 or 3 or 4
6 (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.
7 adolescent.mp.
8 (school adj2 age*).ti,ab.
9 6 or 7 or 8
10 exp Behavior Therapy/
11 CBT.ti,ab.
12 (cognitiv* adj3 (behav* or treatment* or technique* or therap* or intervention* or restructur* or reappraisal*)).ti,ab.
13 (behav* adj3 (treatment* or therap* or intervention* or activat* or technique* or modif* or change*)).ti,ab.
14 (problem adj2 solving).ti,ab.
15 10 or 11 or 12 or 13 or 14
16 5 and 9 and 15
17 (((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*))).ti,ab,id. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab,id. and "Literature Review".md.) or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or "web of science").ab. or ("systematic review" or "meta analysis").md.
18 16 and 17
19 limit 18 to yr="2020 -Current"

The Cochrane Library Issue 4, 2020 Disegno di studio: RCT

#1MeSH 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)
#8school next age*
#9#7 or #8
#10#6 and #9
#11MeSH descriptor: [Behavior Therapy] explode all trees
#12MeSH descriptor: [Psychotherapy] this term only
#13CBT:ti,ab,kw
#14cognitiv* NEAR3 (behav* or treatment* or technique* or therap* or intervention* or restructur* or reappraisal*)
#15behav* NEAR3 (treatment* OR therap* or intervention* OR activat* or technique* or modif* or change*)
#16coping* NEAR3 (skill* or strateg*)
#17psychotherap*:ti,ab
#18(problem NEAR2 solving):ti,ab
#19{OR #11-#18}
#20#10 and #19 with Publication Year from 2016 to 2020, in Trials

CENTRAL (Cochrane Library issue 3, 2023)

#1MeSH 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)
#8school NEXT age*
#9#7 OR #8
#10#6 AND #9
#11MeSH descriptor: [Behavior Therapy] explode all trees

#12MeSH descriptor: [Psychotherapy] explode all trees
#13CBT:ti,ab,kw
#14(cognitiv* NEAR3 (behav* or treatment* or technique* or therap* or intervention* or restructur* or reappraisal*))
#15(behav* NEAR3 (treatment* OR therap* or intervention* OR activat* or technique* or modif* or change*))
#16coping* NEAR3 (skill* or strateg*)
#17psychotherap*:ti,ab
#18(problem NEAR2 solving):ti,ab
#19{OR #11-#18}
#20#10 AND #19 with Publication Year from 2020 to present, in Trials

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to April 04, 2020> Disegno di studio: RCT

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 child/ or adolescent/ or pediatrics/
9 (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.
10 (school adj2 age*).ti,ab.
11 8 or 9 or 10
12 7 and 11
13 exp Behavior Therapy/
14 Psychotherapy/
15 CBT.ti,ab.
16 (cognitiv* adj3 (behav* or treatment* or technique* or therap* or intervention* or restructur* or reappraisal*)).ti,ab,kw.
17 (behav* adj3 (treatment* or therap* or intervention* or activat* or technique* or modif* or change*)).ti,ab,kw.
18 (problem adj2 solving).ti,ab.
19 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18
20 12 and 19
21 ((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomized.ab. or randomised.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab.) not (exp animals/ not humans.sh.)
22 20 and 21

23 limit 22 to yr="2016 -Current"

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to March 13, 2023>

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 child/ or adolescent/ or pediatrics/
9 (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.
10 (school adj2 age*).ti,ab.
11 8 or 9 or 10
12 7 and 11
13 exp Behavior Therapy/
14 Psychotherapy/
15 CBT.ti,ab.
16 (cognitiv* adj3 (behav* or treatment* or technique* or therap* or intervention* or restructur* or reappraisal*)).ti,ab,kw.
17 (behav* adj3 (treatment* or therap* or intervention* or activat* or technique* or modif* or change*)).ti,ab,kw.
18 (problem adj2 solving).ti,ab.
19 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18
20 12 and 19
21 ((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomized.ab. or randomised.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab.) not (exp animals/ not humans.sh.)
22 20 and 21
23 limit 22 to yr="2020 -Current"

Embase <1974 to 2020 April 04> Disegno di studio: RCT

1 exp autism/
2 pervasive development$ disorder$.tw
3 (PDD or PDDs or ASD or ASDs).tw.
4 autis$.tw.
5 asperger$.tw.
6 kanner$.tw.
7 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6

8 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
9 (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.
10 (school adj2 age*).ti,ab.
11 8 or 9 or 10
12 7 and 11
13 exp behavior therapy/
14 CBT.ti,ab.
15 (cognitiv* adj3 (behav* or treatment* or technique* or therap* or intervention* or restructur* or reappraisal*)).ti,ab,kw.
16 (behav* adj3 (treatment* or therap* or intervention* or activat* or technique* or modif* or change*)).ti,ab,kw.
17 (problem adj2 solving).ti,ab.
18 13 or 14 or 15 or 16 or 17
19 12 and 18
20 crossover-procedure/ or double-blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single-blind procedure/ or (random* or factorial* or crossover* or cross over* or placebo* or (doubl* adj blind*) or (singl* adj blind*) or assign* or allocat* or volunteer*).tw.
21 19 and 20
22 limit 21 to yr="2016 -Current"

Embase <1974 to 2023 March 13>

1 exp autism/
2 pervasive development$ disorder$.tw.
3 (PDD or PDDs or ASD or ASDs).tw.
4 autis$.tw.
5 asperger$.tw.
6 kanner$.tw.
7 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
8 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
9 (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.
10 (school adj2 age*).ti,ab.
11 8 or 9 or 10
12 7 and 11
13 exp behavior therapy/
14 CBT.ti,ab.

15 (cognitiv* adj3 (behav* or treatment* or technique* or therap* or intervention* or restructur* or reappraisal*)).ti,ab,kw.
16 (behav* adj3 (treatment* or therap* or intervention* or activat* or technique* or modif* or change*)).ti,ab,kw.
17 (problem adj2 solving).ti,ab.
18 13 or 14 or 15 or 16 or 17
19 12 and 18
20 crossover-procedure/ or double-blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single-blind procedure/ or (random* or factorial* or crossover* or cross over* or placebo* or (doubl* adj blind*) or (singl* adj blind*) or assign* or allocat* or volunteer*).tw.
21 19 and 20
22 limit 21 to yr="2020 -Current"

PsycINFO <1806 to April Week 4 2020> Disegno di studio: RCT

1 exp Pervasive Developmental Disorders/
2 pervasive development$ disorder$.tw.
3 (PDD or PDDs or ASD or ASDs).tw.
4 (autis* or asperg* or kanner*).tw.
5 1 or 2 or 3 or 4
6 (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.
7 adolescent.mp.
8 (school adj2 age*).ti,ab.
9 6 or 7 or 8
10 exp Behavior Therapy/
11 CBT.ti,ab.
12 (cognitiv* adj3 (behav* or treatment* or technique* or therap* or intervention* or restructur* or reappraisal*)).ti,ab.
13 (behav* adj3 (treatment* or therap* or intervention* or activat* or technique* or modif* or change*)).ti,ab.
14 (problem adj2 solving).ti,ab.
15 10 or 11 or 12 or 13 or 14
16 5 and 9 and 15
17 exp Clinical Trials/
18 (random* or (clinical adj3 trial*) or (reserch adj3 design*) or (evaluat adj3 stud*) or (prospective* adj3 stud*)).tw.
19 ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj3 (blind* or mask*)).tw.
20 17 or 18 or 19
21 16 and 20

22 limit 21 to yr="2016 -Current"

APA PsycInfo <1806 to February Week 4 2023>

1 exp Pervasive Developmental Disorders/
2 pervasive development$ disorder$.tw.
3 (PDD or PDDs or ASD or ASDs).tw.
4 (autis* or asperg* or kanner*).tw.
5 1 or 2 or 3 or 4
6 (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.
7 adolescent.mp.
8 (school adj2 age*).ti,ab.
9 6 or 7 or 8
10 exp Behavior Therapy/
11 CBT.ti,ab.
12 (cognitiv* adj3 (behav* or treatment* or technique* or therap* or intervention* or restructur* or reappraisal*)).ti,ab.
13 (behav* adj3 (treatment* or therap* or intervention* or activat* or technique* or modif* or change*)).ti,ab.
14 (problem adj2 solving).ti,ab.
15 10 or 11 or 12 or 13 or 14
16 5 and 9 and 15
17 exp Clinical Trials/
18 (random* or (clinical adj3 trial*) or (reserch adj3 design*) or (evaluat adj3 stud*) or (prospective* adj3 stud*)).tw.
19 ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj3 (blind* or mask*)).tw.
20 17 or 18 or 19
21 16 and 20
22 limit 21 to yr="2020 -Current"

Web of Science (2020) Disegno di studio: RCT

# 9	#7 AND #6 *Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=2016-2020*
# 8	#7 AND #6 *Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years*

# 7	TS=(random* or control* or trial* or groups* or effectiveness or evaluation or placebo*) *Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years*
# 6	#5 AND #1 *Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years*
# 5	#4 OR #3 OR #2 *Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years*
# 4	TI=(behav* NEAR/3 treatment*) or TI=(behav* NEAR/3 technique*) or TI= (behav* NEAR/3 therap*) or TI=(behav* NEAR/3 intervention*) *Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years*
# 3	TI=(cognitiv* NEAR/3 behav*) or TI=(cognitiv* NEAR/3 treatment*) or TI=(cognitiv* NEAR/3 technique*) or TI= (cognitiv* NEAR/3 therap*) or TI=(cognitiv* NEAR/3 intervention*) *Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years*
# 2	TS=CBT *Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years*
# 1	TS=(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*

Web of Science (2023)

1: TS=(autis* or asperger* or "pervasive developmental " or (pervasive NEAR/3 child))
2: TS=CBT
3: TI=(cognitiv* NEAR/3 behav*) or TI=(cognitiv* NEAR/3 treatment*) or TI=(cognitiv* NEAR/3 technique*) or TI= (cognitiv* NEAR/3 therap*) or TI=(cognitiv* NEAR/3 intervention*)
4: TI=(behav* NEAR/3 treatment*) or TI=(behav* NEAR/3 technique*) or TI= (behav* NEAR/3 therap*) or TI=(behav* NEAR/3 intervention*)
5: #2 OR #3 OR #4
6: #5 AND #1
7: TS=(random* or control* or trial* or groups* or effectiveness or evaluation or placebo*)
8: #6 AND #7Timespan: 2020-01-01 to 2023-03-14

Processo di selezione degli studi di efficacia e sicurezza

Prisma flow diagram 2020

Update 2023

Previous studies
Identification of new studies via databases and registers
Identification of new studies via other methods
Identification
Screening
Included
Studies included in previous version of review (n= 11 full texts)
Records identified from database and registers (n = 1660)
Records removed *before screening*: Duplicate records removed (n = 723)
Records identified from citation seraching (n = 6)
Records screened (n = 937)
Records excluded for title and abstract (n = 855)
Reports assessed for eligibility (n = 82)
Reports excluded with reasons*(n=79)
Reports assessed for eligibility (n = 8)
Reports excluded with reasons* (n=7)
*Si veda la Tabella "Referenze escluse nel processo di aggiornamento"
New studies included in review (n = 4)
Total studies included in review (n = 15)

Tabella. Referenze escluse nel processo di aggiornamento

	Referenza			Motivo di esclusione
	Titolo	Anno	Autori	
	Impact of cognitive-behavioral therapy on daily living skills of high functioning autistic children with anxiety disorders	2021	Alenezi *et al.*	Wrong comparison and study design
	eCBT Versus Standard Individual CBT for Paediatric Obsessive-Compulsive Disorder	-	Babiano-Espinosa *et al.*	Wrong comparison and study design
	Modified CBT for social anxiety and social functioning in young adults with autism spectrum disorder	2021	Bemmer *et al.*	Wrong population
	Group cognitive behavioural treatment for anxiety in adolescents with ASD and intellectual disability: A pilot and feasibility study	2021	Blakeley-Smith *et al.*	Wrong comparison and study design
	Effect of cognitive-behavioral play therapy on executive functions, behavior control and emotion management in students with special disorder in learning mathematics	2021	Bodaghi *et al.*	Non reperito
	Psychological therapies in autism	2021	Brooker *et al.*	Non reperito
	Evaluation of Telehealth Delivery of Group Parent-Led Cognitive-Behavioral Therapy During COVID-19: A Pilot Study	2022	Byrne *et al.*	Wrong comparison and study design
	Group-based educational interventions in adolescents and young adults with ASD without ID: a systematic review focusing on the transition to adulthood	2022	Chancel *et al.*	Wrong population
	Empirically-identified subgroups of children with autism spectrum disorder and their response to two types of cognitive behavioral therapy	2021	Cho *et al.*	Wrong comparison and study design
	The effectiveness of an attention-based intervention for school-aged autistic children with anger regulating problems: a randomized controlled trial	2022	Clifford	Wrong intervention
	Efficacy of a computer-assisted cognitive-behavior therapy program for treating youth with anxiety and co-occurring autism spectrum disorder: camp Cope-A-Lot	2021	Cruz Pryor *et al.*	Wrong comparison and study design
	Cognitive Remediation Interventions in Autism Spectrum Condition: A Systematic Review	2020	Dandil *et al.*	Valutata come fonte di studi

	Behavioral Intervention for Social Challenges in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis	2021	Darling *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Treatment of anxiety in older adolescents and young adults with autism spectrum disorders: A pilot study	2020	Ehrenreich-May	Wrong study design
	Behavioural and cognitive behavioural therapy for obsessive compulsive disorder (OCD) in individuals with autism spectrum disorder (ASD)	2021	Elliott *et al.*	Protocollo
	Modular-based psychotherapy (MoBa) versus cognitive-behavioural therapy (CBT) for patients with depression, comorbidities and a history of childhood maltreatment: study protocol for a randomised controlled feasibility trial	2022	Elsaesser *et al.*	Wrong population
	Cognitive-behavioural interventions to decrease self-injurious behaviours in children and young people with ASD: A Systematic Review	2022	Fernandez-Menendez *et al.*	Non reperito
	Adapted cognitive behavior therapy for obsessive-compulsive disorder with co-occurring autism spectrum disorder: A clinical effectiveness study	2020	Flygare *et al.*	Wrong population
	Accommodation of Anxiety in Youth with Autism Spectrum Disorder: results from the TAASD Study	2022	Frank *et al.*	Analisi secondaria di Wood *et al.* 2019
	Early intervention for very young children with or at high likelihood for autism spectrum disorder: An overview of reviews	2022	Franz *et al.*	Wrong population
	[Empirically based developmental and behavioral intervention programs targeting the core symptoms and language development in toddlers and preschool children with autism spectrum disorder]	2020	Freitag *et al.*	Lingua tedesca
	Emotional Rational Education Training Associated with Mindfulness for Managing Anxiety within Adolescents Affected by High-Functioning Autism: A Descriptive Study	2021	Frolli *et al.*	Wrong comparison or study design
	Examining the Relationship Between Anxiety Severity and Autism-Related Challenges During Cognitive Behavioral Therapy for Children with Autism	2023	Fuselier *et al.*	Analisi secondaria di Wood *et al.*, 2019
	Improvement of Communicative-pragmatic Ability in Adolescents with Autism Spectrum Disorder: The Adapted Version of the Cognitive Pragmatic Treatment	2022	Gabbatore *et al.*	Wrong comparison or study design
	Efficacy of psychosocial interventions for Autism spectrum disorder: an umbrella review	2022	Gosling *et al.*	Valutata come fonte di studi

	Change during cognitive and exposure phases of cognitive-behavioral therapy for autistic youth with anxiety disorders	2022	Guzick *et al*.	Wrong comparison or study design
	Development and pilot testing of internet-delivered, family-based cognitive behavioral therapy for anxiety and obsessive-compulsive disorders in autistic youth	2023	Guzick *et al*.	Wrong comparison or study design
	A systematic review and meta-analysis of cognitive-behavioral therapy for children and adolescents with autism and anxiety	2021	Haupt *et al*.	Non reperito
	Reward Sensitivity Predicts the Response to Cognitive Behavioral Therapy for Children with Autism and Anxiety	2022	Hollocks *et al*.	Wrong comparison or study design
	A Systematic Review of Behavioral Interventions to Reduce Restricted or Repetitive Behavior of Individuals with Visual Impairment	2022	Ivy *et al*.	Wrong population
	An Evaluation of a New Autism-Adapted Cognitive Behaviour Therapy Manual for Adolescents with Obsessive-Compulsive Disorder	2021	Jassi *et al*.	Wrong comparison or study design
	Examining clinical correlates, treatment outcomes and mediators in young people with comorbid obsessive-compulsive disorder and autism spectrum disorder	2021	Jassi *et al*.	Wrong comparison or study design
	Modified Cognitive Behavior Therapy for Severe, Treatment Resistant Obsessive-Compulsive Disorder in an Adolescent With Autism Spectrum Disorder: The Importance of Parental Involvement	2020	Jones *et al*.	Wrong comparison or study design
	Conducting CBT for Anxiety in Children with Autism Spectrum Disorder During COVID-19 Pandemic	2021	Kalvin *et al*.	Wrong population
	A randomized control trial of cognitive behavior and emotional enhancement intervention for children with autism spectrum disorder	2022	Kanagaraj *et al*.	Non reperito
	51.2 MODIFIED CBT FOR ANXIETY IN YOUTH WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER: HOW TO SPOT AND TREAT THIS COMMON COMORBIDITY	2020	Keefer	Wrong publication type
	Assessment of improvement in anxiety severity for children with autism spectrum disorder: the matched correspondence analysis approach	2022	Kim *et al*.	Wrong design
	Assessing treatment efficacy by examining relationships between age groups of children with autism spectrum disorder and clinical anxiety symptoms: prediction by correspondence analysis	2020	Kim *et al*.	Wrong design

	Preliminary efficacy of cognitive-behavioral therapy on emotion regulation in adults with autism spectrum disorder: a pilot randomized waitlist-controlled study	2022	Kuroda *et al.*	Wrong population
	Considering efficacy and effectiveness trials of cognitive behavioral therapy among youth with autism: A systematic review	2020	Lake *et al.*	Valutata come fonte di study
	Benefits and harms of interventions to improve anxiety, depression, and other mental health outcomes for autistic people: A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials	2023	Linden *et al.*	Wrong population
	RCT of a Comprehensive Outpatient Treatment for Children with Autism Spectrum Disorder	2021	Lopata *et al.*	Dati non estraibili
	Behavioral Treatment of Insomnia and Sleep Disturbances in School-Aged Children and Adolescents	2021	Lunsford-Avery *et al.*	Wrong comparison or study design
	Outcomes of a Robot-Assisted Social-Emotional Understanding Intervention for Young Children with Autism Spectrum Disorders	2020	Marino *et al.*	Wrong comparison or study design
	Co-occurring obsessive-compulsive disorder and autism spectrum disorder in young people: Prevalence, clinical characteristics and outcomes	2020	Martin *et al.*	Wrong comparison or study design
	Protocol for targeting insomnia in school-aged children with autism spectrum disorder without intellectual disability: a randomised control trial	2021	McCrae *et al.*	Wrong comparison or study design
	Telehealth cognitive behavioral therapy for insomnia in children with autism spectrum disorder: a pilot examining feasibility, satisfaction, and preliminary findings	2021	McCrae *et al.*	Wrong comparison or study design
	The efficacy of CBT group-based intervention in the improvement of emotion regulation and reciprocal conversation in children with ASD and ADHD	2021	McKee *et al.*	Non reperito
	Social-Behavioral Interventions for Secondary-Level Students With High-Functioning Autism in Public School Settings: A Meta-Analysis	2020	McKeithan *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Treatment of Depression in Individuals with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review	2020	Menezes *et al.*	Wrong population
	Non-pharmacological interventions for autism spectrum disorder in children: an overview of systematic reviews	2022	Meza *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Effectivity of (Personalized) Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in Mental Health Populations and the Elderly: An Overview	2022	Mijnster *et al.*	Wrong population

	Facing Your Fears: adolescents With ASD and Intellectual Disability	2021	Nct	Wrong comparison or study design
	Psychological distress among parents of children with autism spectrum disorders: a randomized control trial of cognitive behavioural therapy	2023	Onyishi *et al.*	Wrong intervention
	Cognitive-behavioral family therapy as psychoeducation for adolescents with high-functioning autism spectrum disorders: aware and Care for my Autistic Traits (ACAT) program study protocol for a pragmatic multisite randomized controlled trial	2020	Oshima *et al.*	Wrong intervention
	Effects of Cognitive Behavioral Therapy for Reducing Anxiety in Children with High Functioning ASD: A Systematic Review and Meta-Analysis	2020	Perihan *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Effectiveness of interventions for children and adolescents with autism spectrum disorder in high-income vs. lower middle-income countries: An overview of systematic reviews and research papers from LMIC	2022	Pervin *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Examining the sustained use of a cognitive behavioral therapy program for youth with autism spectrum disorder and co-occurring anxiety	2020	Pickard *et al.*	Wrong comparison or study design
	Parent-led, stepped-care cognitive-behavioral therapy for youth with autism and co-occurring anxiety: study rationale and method	2020	Ramirez *et al.*	Wrong comparison or study design
	Addressing the Needs of Diverse Youth with ASD and Anxiety in Public Schools: Stakeholder Input on Adaptations of Clinic-Based Facing Your Fears	2020	Reaven *et al.*	Wrong comparison or study design
	A multisite randomized controlled trial comparing the effects of intervention intensity and intervention style on outcomes for young children with autism	2021	Rogers *et al.*	Wrong comparison or study design
	Assessment of Anxiety in Cognitive-Behavior Therapy in Young University Students with Autism Spectrum Disorders: A Review	2021	Sanchez-Cueva *et al.*	Wrong population
	Cognitive behavioural therapy for anxiety in children and young people on the autism spectrum: a systematic review and meta-analysis	2021	Sharma *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Cognitive, Language, and Behavioral Outcomes in Children With Autism Spectrum Disorders Exposed to Early Comprehensive Treatment Models: A Meta-Analysis and Meta-Regression	2021	Shi *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Examining Use of School Personnel in CBT Interventions for Anxiety in Students with ASD	2019	Simpson *et al.*	Valutata come fonte di studi

	Where should we go from here? Identified gaps in the literature in psychosocial interventions for youth with autism spectrum disorder and comorbid anxiety	2020	Slaughter *et al*.	Valutata come fonte di studi
	How to Optimise Cognitive Behaviour Therapy (CBT) for People with Autism Spectrum Disorders (ASD): A Delphi Study	2020	Spain *et al*.	Wrong outcome
	Moderators of Response to Personalized and Standard Care Cognitive-Behavioral Therapy for Youth with Autism Spectrum Disorder and Comorbid Anxiety	2022	Storch *et al*.	Wrong outcome
	Clinical and parental predictors of emotion regulation following cognitive behaviour therapy in children with autism	2020	Tajik-Parvinchi *et al*.	Wrong outcome
	Adolescents With Autism Spectrum Disorder and Anorexia Nervosa Comorbidity: Common Features and Treatment Possibilities With Cognitive Remediation Therapy and Oxytocin	2021	Tololeski *et al*.	Wrong intervention
	Anger Outbursts in Youth with ASD and Anxiety: phenomenology and Relationship with Family Accommodation	2022	Townsend *et al*.	Non outcome
	Non-pharmacological interventions for autistic children: An umbrella review	2023	Trembath *et al*.	Valutata come fonte di studi
	A Pilot Study of Family-Based Exposure-Focused Treatment for Youth with Autism Spectrum Disorder and Anxiety	2020	Storch *et al*.	Wrong outcome
	Cognitive Behavioral Therapy for Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review	2021	Wang *et al*.	Valutata come fonte di studi
	Early behavioral interventions for children and adolescents with autism spectrum disorder in routine clinical care: A systematic review and meta-analysis	2022	Wergeland *et al*.	Non reperito
	Psychotherapy for co-occurring symptoms of depression, anxiety and obsessive-compulsive disorder in children and adults with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis	2023	Wichers *et al*.	Valutata come fonte di studi
	Modular cognitive behavioral therapy for autism-related symptoms in children: A randomized controlled trial	2021	Wood *et al*.	Wrong design or comparison
	Personalized autism symptom assessment with the Youth Top Problems Scale: observational and parent-report formats for clinical trials applications	2022	Wood *et al*.,	Wrong design or comparison

	Pilot Randomized Control Trial of an App-Based CBT Program for Reducing Anxiety in Individuals with ASD without Intellectual Disability	2022	Yang *et al*.	Wriong population
	Long-term outcomes of internet-delivered cognitivebehaviour therapy for paediatric anxiety disorders: Towards astepped care model of health care delivery	2020	Jolstedt *et al*.	Wrong population
	A systematic review of dysfunctional thoughts, feelings and phobias of children and adolescents with autism. Solutions and therapeutic methods	2022	Syriopoulou-Delli *et al*.	Valutata come fonte di studi
	Evaluating the effects of a yoga-based program integrated with third-wave cognitive behavioral therapy components on self-regulation in children on the autism spectrum: a pilot randomized controlled trial.	2021	Tanksale	Wrong intervention
	Systematic review and meta-analysis:Cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder inchildren and adolescents.	2020	Uhre *et al*.	Wrong population
	Modular cognitive behavioral therapy for autism-related symptoms in children: A randomized controlled trial	2021	Wood *et al*.	Wrong design or comparison
	The feasibility of low-intensity psychological therapy fordepression co-occurring with autism in adults: The Autism Depression Trial (ADEPT)–a pilot randomised controlled trial.	2020	Russel *et al*.	Wrong population

Evidence to Decision Framework

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) si dovrebbe utilizzare Cognitive behavior therapy (CBT)?	
POPOLAZIONE:	bambini e adolescenti con ASD
INTERVENTO:	Cognitive behavior therapy (CBT)
CONFRONTO:	non utilizzare CBT
ESITI PRINCIPALI:	Ansia; Depressione; Gravita dei sintomi dello spettro autistico; Abilitá nella vita quotidiana e socializzazione ; Abilitá sociali ; Ritenzione in trattamento;
SETTING:	Ambulatoriale ed ospedaliero
PROSPETTIVA:	Servizio Sanitario Nazionale
BACKGROUND:	Linee Guida ISS sulla diagnosi e trattamento di bambini ed adolescenti con ASD
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Arduino Maurizio, Bellosio Cristina, Biasci Sandra, Buono Serafino, Cappa Corrado, Cordò Concetta, Di Tommaso Emanuela, Duff Clelia Maria, Massagli Angelo, Molteni Massimo, Nardocci Francesco, Reali Laura, Schünemann Holger, Tancredi Raffaella, Valeri Giovanni, Venturini Lorella, Zuddas Alessandro, Felici Claudia. Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: nessuno. Membri assenti: Nardocci Francesco Tutti i membri hanno approvato la formulazione del testo della raccomandazione sottoposta a consultazione pubblica, revisione esterna e la formulazione finale del testo della raccomandazione

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Si veda **Premessa** e **Interventi cognitivo-comportamentali** della sezione **INTERVENTI TERAPEUTICI RIABILITATIVI/ABILITATIVI** della Linea Guida	

Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Irrilevanti ○ Piccoli ● Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non lo so	Si veda **Appendice A**	Generalizzabilità al contesto italiano. Si specifica che il giudizio "moderati" è stato raggiunto tenendo conto delle caratteristiche specifiche del paziente (età, QI, severità). Infatti, da questi parametri dipende la validità degli strumenti per valutare l'efficacia come ad es. ansia che è difficile da misurare in modo affidabile in soggetti piccoli, con basso QI, non verbali (i pochi strumenti validati si basano solo sul comportamento, non sul sentire del soggetto). Applicabile principalmente ai soggetti con Disturbo d'Ansia e ad alto funzionamento per l'esito Ansia ma allo stesso tempo l'Ansia coesiste in molti bambini e

		adolescenti con ASD.
Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non lo so	Si veda **Appendice A**	Votazione: 13 irrilevanti 3 piccoli 1 astenuto
Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Molto bassa ●Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	La qualità delle prove è stata abbassata principalmente per rischi di distorsione rispetto alla cecità dei partecipanti che dei ricercatori/clinici (performance bias) e per l'eterogeneità dei risultati. Complessivamente la qualità delle prove è molto bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa).	
Valori C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Importante incertezza o variabilità ● Probabilmente importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità	Dalla ricerca di letteratura sono stati individuati due studi (McConachie *et al.*, 2015; McConachie *et al.*, 2018) che riportano i risultati di un progetto (il progetto MeASURe) che aveva i seguenti obiettivi: a. Identificare ed esaminare gli strumenti utilizzati per la valutazione degli esiti in bambini con ASD b. Identificare quali esiti sono importanti per i genitori di bambini con ASD per il monitoraggio dei progressi nel tempo. Per rispondere a questi due obiettivi il progetto prevedeva: 1) una revisione della letteratura qualitativa, usando le banche dati MEDLINE, CINAHL e PsycINFO (fino a dicembre 2012); 2) una consultazione - tramite gruppi e via e-mail – con le famiglie di bambini ed adolescenti con disturbo dello spettro autistico; 3) un sondaggio attraverso reti di professionisti della salute, dell'istruzione e ricercatori per esplorare quali esiti sono più spesso	

misurati dai professionisti della prima infanzia nel monitorare i progressi dei bambini.

Risultati

È stata riscontrata una notevole differenza tra gli esiti valutati importanti dai genitori e gli esiti più frequentemente misurati da clinici ed educatori. L'esperienza dei genitori con i loro figli li portano a enfatizzare risultati come il benessere emotivo dei bambini ed il loro funzionamento all'interno del nucleo famigliare. I clinici e gli educatori hanno riconosciuto di essere portati a misurare, invece, ciò per cui hanno gli strumenti. Inoltre, hanno riconosciuto che la loro pratica è influenzata da un'enfasi sulle caratteristiche dei sintomi core che definiscono lo spettro del disturbo autistico e sui disturbi del comportamento; quindi, sono più portati a pensare come il bambino agisce sull'ambiente piuttosto che vedere come il bambino è influenzato dall' ambiente.

Esito	Punteggio
Felicità	1
Ansia	2
Disagio se si viene toccati, ipersensibilità a luci o rumori troppo forti	3,5
Auto stima	3,5
Angoscia	5
Comprensione di immagini e risoluzione di problemi utilizzando il ragionamento visivo	7
Relazioni con fratelli e sorelle	7
Stress genitoriale (insonnia, sintomi fisici)	7
Aggressività	10
Insonnia notturna	10
Esclusione sociale	10

Bibliografia

- McConachie H, Parr JR, Glod M, Hanratty J, Livingstone N, Oono IP, Robalino S, Baird G, Beresford B, Charman T, Garland D, Green J, Gringras P, Jones G, Law J, Le Couteur AS, Macdonald G, McColl EM, Morris C, Rodgers J, Simonoff E, Terwee CB, Williams K. Systematic review of tools to measure outcomes for young children with autism spectrum disorder. *Health Technol Assess*. 2015 Jun;19(41):1-506
- McConachie H, Livingstone N, Morris C, Beresford B, Le Couteur A, Gringras P, Garland D, Jones G, Macdonald G, Williams K, Parr JR. Parents Suggest Which Indicators of Progress and Outcomes Should be Measured in Young Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018 Apr;48(4):1041-1051

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so	Per i dettagli sugli effetti si veda il testo della Linea Guida	

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Costi molto elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non so	Si veda il report di analisi economica	Votazione: 13 costi moderati 1 risparmi moderati 3 astenuti

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Si veda il report di analisi economica	

Costo efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso	Si veda il report di analisi economica	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ● Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non lo so	Dalla valutazione effettuata con l'aggiornamento non sono stati identificati ulteriori informazioni rispetto a quanto già reperito con la ricerca sistematica della letteratura condotta su CENTRAL, OVID/Medline, Embase, Cinhal, PsycINFO e Web of Science, aggiornata al 31 agosto 2020 e senza limitazioni di anno o di disegno di studio, sono stati recuperati 921 record, dopo l'eliminazione dei duplicati. Un solo articolo (Pickard *et al.*, 2018) è stato valutato potenzialmente rilevante e reperito come full text. Pickard e collaboratori (Pickard *et al.* 2018), revisione sistematica che aveva l'obiettivo di descrivere le caratteristiche dei bambini e adolescenti con ASD coinvolti in studi condotti negli Stati Uniti sull'efficacia della CBT per il trattamento dei sintomi di ansia. La revisione ha selezionato 14 studi che includevano 473 partecipanti con un'età compresa tra 7 e 19 anni. Tra gli studi, l'etnia è stata riportata per il 95.2% dei partecipanti (N=460) mentre il livello di istruzione dei caregiver o altri indicatori dello stato socioeconomico è stato riportato per il 76.4% dei partecipanti (N = 369). In generale, la RS mostra che le caratteristiche dei bambini e delle famiglie coinvolte negli studi sono diverse da quelle della popolazione generale, soprattutto per quanto riguarda l'etnia. Si osserva infatti una minore rappresentanza di bambini afroamericani e ispanici. Similarmente, i caregiver che partecipano a studi sulla CBT sono significativamente più istruiti rispetto alla popolazione generale. **Bibliografia**	

	• Pickard K, Blakeley-Smith A, Boles R, Duncan A, Keefer A, O'Kelley S, Reaven J. Examining the sustained use of a cognitive behavioral therapy program for youth with autism spectrum disorder and co-occurring anxiety. *Res Autism Spectr Disord*. 2020:73(1651)	

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non lo so	Dalla valutazione effettuata con l'aggiornamento non sono stati identificati ulteriori informazioni rispetto a quanto già reperito con la ricerca sistematica della letteratura condotta su CENTRAL, OVID/Medline, Embase, Cinhal, PsychINFO e Web of Science, aggiornata al 31 agosto 2020 e senza limitazioni di anno o di disegno di studio, abbiamo recuperato 1373 citazioni dalle banche dati. Delle 932 citazioni rimaste dopo l'eliminazione dei duplicati, 20 sono state selezionate per la valutazione in full text. Dati sull'accettabilità del trattamento con CBT erano presenti in 6 studi (Hepburn *et al.*, 2016; Edgington *et al.*, 2016; Conaughton *et al.*, 2017; Murphy *et al.*, 2017; Weiss *et al.*, 2018; White *et al.*, 2013). **ACCETTABILITÀ DA PARTE DEI BAMBINI E GENITORI** Uno studio pilota su un intervento di CBT di gruppo della durata di 8 settimane, condotto su 9 bambini con età compresa tra 11 e 16 anni, ha valutato l'accettabilità del programma CBT utilizzando focus group e interviste telefoniche rivolte ai genitori. La presenza alle sessioni previste dall'intervento è stata pari al 92.8% così come il coinvolgimento e la partecipazione da parte dei ragazzi. La dimensione del gruppo (3–4 studenti) è stata appropriata e ha consentito la partecipazione di tutti e la possibilità di ricevere attenzione da parte del terapista. L'analisi della discussione nel focus group ha evidenziato che la percezione dell'intervento da parte degli adolescenti è stata positiva. Hanno infatti riportato una maggior consapevolezza nelle esperienze sensoriali, nelle relazioni con gli altri e una maggiore motivazione nell'uso di strategie di coping (Edgington *et al.* 2016). Uno studio RCT ha valutato l'efficacia di un programma di "Multimodal Anxiety and Social Skills Intervention" (MASSI), somministrato a livello individuale e di gruppo, arruolando bambini con ASD di età media pari a 15 anni, confrontandolo con un intervento di counseling. La partecipazione alle sessioni individuali è stata più alta nel gruppo di controllo (numero medio sessioni 11.71) rispetto al CBT (M=9.06). Tuttavia, i dati disponibili da altri studi sulla partecipazione sono scarsi, rendendo difficile un eventuale confronto (Murphy *et al.* 2017). Uno studio RCT ha valutato l'efficacia di un intervento di CBT su bambini con ASD, di età media paria a 9.75 anni. I partecipanti hanno dimostrato un buon coinvolgimento (punteggio medio=4.43 SD =	

	0.40, in una scala da 1 a 5) e una buona aderenza al programma (M = 2.54, SD = 0.34, in una scala da 1 a 3). Inoltre, i bambini hanno riportato un alto grado di soddisfazione nello svolgimento delle attività previste nel programma (M = 3.92, SD = 0.71) così come i loro genitori (M = 4.35, SD = 0.51) (Weiss *et al.* 2018). Uno studio RCT ha valutato un intervento CBT somministrato online, BRAVE-ONLINE, per il trattamento dell'ansia in bambini con ASD ad alto funzionamento, di età 8–12 anni. A fine trattamento, i bambini avevano partecipato ad una media di 6.71 sessioni (SD=2.99) sul totale di 10 sessioni e il 19% aveva completato tutte le sessioni. A 3 mesi di follow up il numero medio di sessioni completato è stato pari a 7.38 (SD=3.60) e il 38% del campione aveva completato tutte le sessioni. La soddisfazione al trattamento, misurata con un questionario, è stata moderata sia per i bambini (punteggio medio=3.03, SD =1.03, su una scala da 1 a 5) che per i genitori (M =3.58, SD =.86) (Conaughton *et al.* 2017). Uno studio pilota RCT condotto su 30 bambini per valutare l'efficacia del programma MASSI somministrato a livello individuale e di gruppo. L'accettabilità al trattamento, misurata con una checklist che riportava gli elementi chiave per ogni sessione, è stata molto alta, con un livello di soddisfazione compreso tra 87.50% e 100%. Per la terapia di gruppo l'accettabilità al trattamento è stata pari al 100%, indicando che il raggiungimento degli obiettivi era stato raggiunto per tutti i moduli previsti nel programma. Anche il livello di soddisfazione, misurato con una scala da 1 a 10 (1 non utile, 10 molto utile), è risultato essere alto per i genitori (M=8.21, DS=2.49) e più basso per i ragazzi (M =7.47; SD = 3.11). Considerando le diverse componenti della terapia (i.e., terapia individuale, di gruppo, between-session assignments, consapevolezza su ansia e ASD, e altri aspetti), quella individuale è stata considerata più utile dai genitori (M= 4.00, SD = 1.52). Viceversa nei ragazzi viene attribuito un punteggio maggiore alla terapia di gruppo (M=3.50 ± 1.40), seguito da quella individuale (3.36 ± 1.34) (White *et al.* 2013). Uno studio pilota, statunitense, condotto su 17 famiglie, ha valutato l'implementazione di una versione modificata di CBT, somministrata via web a gruppi di coppie genitori-bambini, per il trattamento di sintomi di ansia in bambini. I risultati relativi al questionario sulla soddisfazione mostrano un'alta soddisfazione per l'intervento, per la modalità di somministrazione e per il rapporto con il terapista. Il 100% dei genitori coinvolti ha affermato di poter raccomandare l'intervento ad altre famiglie. Per i bambini, il livello di soddisfazione è stato pari all'88.8%. In particolare, i bambini più piccoli tendono a riportare livelli più alti di soddisfazione nelle attività rispetto a bambini più grandi. Il 79% dei bambini ha dichiarato di voler raccomandare il programma ad un amico. Delle 17 famiglie coinvolte, 16 hanno completato il trattamento (attrition: 5.9%) e partecipato a circa il 94% delle sessioni (Hepburn *et al.*, 2016) **ACCETTABILITÀ DA PARTE DEI CLINICI** Uno studio RCT ha valutato la fedeltà al trattamento da parte dei terapisti coinvolti in uno studio di valutazione di un programma CBT,	

	"Multimodal Anxiety and Social Skills Intervention" (MASSI), somministrato a livello individuale e di gruppo, rispetto ad un intervento di counseling. La fedelta al trattamento è stata misurata utilizzando lo strumento Primary Care Therapy Process Rating Scale (PCTPRS), costituito da 3 sottoscale. Per la sottoscala CBT, si osserva una differenza significativa tra i punteggi medi ottenuti per le sessioni di CBT (25.88 (*SD* 11.98) e per le sessioni di counseling (9.62 (SD 8.50). Anche per la sottoscala del PCTPRS relativa al counseling, le differenze tra i punteggi medi rimangono significative (15.76 vs 20.81), suggerendo una buona fedeltà da parte dei terapisti al trattamento (Murphy *et al.* 2017). **Bibliografia** • Conaughton RJ, Donovan CL, March S. Efficacy of an internet-based CBT program for children with comorbid High Functioning Autism Spectrum Disorder and anxiety: A randomised controlled trial. *J Affect Disord*. 2017 Aug 15;218:260-268 • Edgington L, Hill V, Pellicano E. The design and implementation of a CBT-based intervention for sensory processing difficulties in adolescents on the autism spectrum. *Res Dev Disabil*. 2016 Dec;59:221-233 • Hepburn SL, Blakeley-Smith A, Wolff B, Reaven JA. Telehealth delivery of cognitive-behavioral intervention to youth with autism spectrum disorder and anxiety: A pilot study. *Autism*. 2016 Feb;20(2):207-18 • Murphy SM, Chowdhury U, White SW, Reynolds L, Donald L, Gahan H, Iqbal Z, Kulkarni M, Scrivener L, Shaker-Naeeni H, Press DA. Cognitive Behaviour Therapy Versus a Counselling Intervention for Anxiety in Young People with High-Functioning Autism Spectrum Disorders: A Pilot Randomised Controlled Trial. *J Autism Dev Disord*. 2017 Nov;47(11):3446-3457 • Weiss JA, Thomson K, Burnham Riosa P, Albaum C, Chan V, Maughan A, Tablon P, Black K. A randomized waitlist-controlled trial of cognitive behavior therapy to improve emotion regulation in children with autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2018 Nov;59(11):1180-1191 • White SW, Ollendick T, Albano AM, Oswald D, Johnson C, Southam-Gerow MA, Kim I, Scahill L. Randomized controlled trial: Multimodal Anxiety and Social Skill Intervention for adolescents with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2013 Feb;43(2):382-94	
Fattibilità E' fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non lo so	Dalla valutazione effettuata con l'aggiornamento non sono stati identificati ulteriori informazioni rispetto a quanto già reperito con la ricerca sistematica della letteratura condotta su CENTRAL, OVID/Medline, Embase, Cinhal, PsycINFO e Web of Science, aggiornata al 31 agosto 2020 e senza limitazioni di anno o di disegno di studio, abbiamo recuperato 1373 citazioni dalle banche dati. Delle 932 citazioni rimaste dopo l'eliminazione dei duplicati, 20 sono state selezionate per la valutazione in full text. Dati sulla fattibilità del trattamento con CBT erano presenti in 2 studi (Pickard *et al.*, 2019; Hepburn *et al.*, 2016). Una survey online ha coinvolto 33 clinici coinvolti in uno studio per la valutazione di un intervento CBT di gruppo, della durata di 14 settimane. Il 90.91% ha completato l'indagine. Il 76.7 % degli intervistati ha riportato di aver continuato ad utilizzare il programma anche dopo la fine dello studio (4–6 anni). Tra questi, il 37.5 % ha applicato il programma con un numero di pazienti inferiore a 10, il 25.0 % con 10–20 pazienti, il 16.7 % con 20–30 pazienti e il 20.8 % ha riportato un uso del programma con più di 30 pazienti. Il 66.7 % degli utilizzatori ha indicato di aver somministrato la terapia a livello individuale, nonostante sia stato formato per un uso di gruppo. Tra le 17 aree affrontate nel programma, i clinici hanno riportato di aver modificato, adattato, rimosso o eliminato alcune componenti. Diverse sono state le barriere percepite dai clinici nell'applicazione del programma, la maggioranza ha dichiarato di non poterlo applicare nella propria organizzazione sanitaria. Tra chi non ha continuato ad utilizzare il programma, sono state riportate un maggior numero di difficoltà per l'implementazione (M = 2.5; SD = 1.04) rispetto agli utilizzatori (M = 0.56; SD = 0.22; p = 0,07), anche se la differenza è solo marginalmente significativa. Il numero totale di modifiche apportate al programma era significativamente associato alle caratteristiche percepite (i.e., PCIS scores). Infine, molti clinici riportano difficoltà dovute all'organizzazione del gruppo e ai costi legati al tipo di terapia (Pickard *et al.* 2020). Uno studio pilota condotto su 17 famiglie (Hepburn *et al.* 2016) ha valutato la fattibilita' di una versione modificata di CBT, somministrata via web a gruppi di coppie genitori-bambini, per il trattamento di sintomi di ansia in bambini. Delle 138 sessioni condotte via video, 8 sessioni (5,8%) hanno avuto problemi tecnici (qualita scarsa dell'audio, connessioni wireless, tipo di software) che hanno impedito o limitato il corretto svolgimento dell'intervento. **Bibliografia** • Hepburn SL, Blakeley-Smith A, Wolff B, Reaven JA. Telehealth delivery of cognitive-behavioral intervention to youth with autism spectrum disorder and anxiety: A pilot study. *Autism*. 2016 Feb;20(2):207-18 • Pickard K, Reyes N, Reaven J. Examining the inclusion of diverse participants in cognitive behavior therapy research for youth with autism spectrum disorder and anxiety. *Autism*. 2019 May;23(4):1057-1064	Il Panel osserva che i dati relativi alla fattibilità provengono da studi su terapia di gruppo. I dati sull'efficacia provengono da studi su terapia individuale (eccetto uno studio che include sia terapia di gruppo e terapia individuale.

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	**Moderati**	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	**Irrilevanti**		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	**Bassa**	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	**Probabilmente importante incertezza o variabilità**	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	**Costi moderati**	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	**Probabilmente riduce l'equità**	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto	**Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento**	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

APPENDICE A

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con non utilizzare CBT	Rischio con Cognitive behavior therapy (CBT)			
Ansia valutato con: SCAS-C, PARS, Child MASC, Generalised Anxiety subscale of the Clinician Severity Rating CSR, Child and Adolescent Symptom Inventory-4 ASD Anxiety Scale (CASI-Anx), ADIS Anxiety Disorder Interview Schedule for DSM-IV CSR, SCAS-C Spence Children's Anxiety Scale	La media ansia era **0**	SMD **0.56 inferiore** (0.85 inferiore a 0.27 inferiore)	-	466 (12 RCT)[1,2,3,4,5,6,7,8,9,12,13,14]	⊕⊕◯◯ BASSA[a,b]
Depressione valutato con: CBCL sintomi internalizzanti, BASC-2 sintomi internalizzanti, CATS Children's Automatic Thoughts Scale	La media depressione era **0** SD	SMD **0.52 inferiore** (0.76 inferiore a 0.29 inferiore)	-	318 (7 RCT) [1,10,4,5,8,12,14]	⊕⊕◯◯ BASSA[a,c]
Gravita dei sintomi dello spettro autistico RBS_SCR Repetitive Behavior Scale-Revised	La media gravita dei sintomi dello spettro autistico era **0**	SMD **0.85 inferiore** (1.32 inferiore a 0.38 inferiore)	-	241 (6 RCT) [10,4,5,8,9,15]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,d]
Abilitá nella vita quotidiana e socializzazione valutato con: Positive or appropriate interaction with peers (number of 1 min intervals out of a total of 30 in which eache	La media abilitá nella vita quotidiana e socializzazione era **0**	SMD **1.51 inferiore** (2.88 inferiore a 0,15 inferiore)	-	12 (1 RCT)[11]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,d,f]

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con non utilizzare CBT	Rischio con Cognitive behavior therapy (CBT)			
coded behaviour occurred					
Abilitá sociali valutato con: SRS, SRS-2 ed ERSSQ Emotion Regulation and Social Skills Questionnaire	La media abilitá sociali era **0**	SMD **0.72 inferiore** (0.97 inferiore a 0.47 inferiore)	-	375 (9 RCT) [1,10,2,4,5,6,9,13,14]	⊕⊕⊕◯ Moderata[a]
Ritenzione in trattamento valutato con: Numero di pazienti che rimangono in trattamento per la durata dello studio	Popolazione in studio		**RR 0.97** (0.93 a 1.02)	611 (15 RCT)[1,10,11,2,3,4,5,6, 7,8,9, 12, 13, 14, 15]	⊕⊕⊕◯ MODERATA[a]
	920 per 1.000	**893 per 1.000** (856 a 939)			

* **Il rischio nel gruppo di intervento** (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e **sull'effetto relativo** dell'intervento (e il suo IC al 95 %).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE Working Group
Qualità Alta: Siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato
Qualità Moderata: Siamo moderatamente fiduciosi nella stima effetto: l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso
Qualità Bassa: la nostra fiducia nella stima effetto è limitata: l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato
Qualità Molto Bassa : Abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto: l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Spiegazioni

a. Alto rischio di performance bias per gli studi inclusi
b. Eterogeneità moderata, I^2= 56%
c. Eterogeneita' moderata, I^2= 46%
d. Eterogeneità alta, I^2= 67%
e. Lo strumento usato per misurare questo esito non è validato
f. Solo uno studio riporta l'esito

Bibliografia

1. Wood JJ, Kendall PC, Wood KS, Kerns CM, Seltzer M, Small BJ, Lewin AB, Storch EA. Cognitive Behavioral Treatments for Anxiety in Children With Autism Spectrum Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2020 May 1;77(5):474-483
2. Wood JJ, Ehrenreich-May J, Alessandri M, Fujii C, Renno P, Laugeson E, Piacentini JC, De Nadai AS, Arnold E, Lewin AB, Murphy TK, Storch EA. Cognitive behavioral therapy for early adolescents with autism spectrum disorders and clinical anxiety: a randomized, controlled trial. *Behav Ther*. 2015 Jan;46(1):7-19.
3. Wood JJ, Drahota A, Sze K, Har K, Chiu A, Langer DA. Cognitive behavioral therapy for anxiety in children with autism spectrum disorders: a randomized, controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2009 Mar;50(3):224-34
4. Storch EA, Lewin AB, Collier AB, Arnold E, De Nadai AS, Dane BF, Nadeau JM, Mutch PJ, Murphy TK. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy versus treatment as usual for adolescents with autism spectrum disorders and comorbid anxiety. *Depress Anxiety*. 2015 Mar;32(3):174-81
5. Storch EA, Arnold EB, Lewin AB, Nadeau JM, Jones AM, De Nadai AS, Jane Mutch P, Selles RR, Ung D, Murphy TK. The effect of cognitive-behavioral therapy versus treatment as usual for anxiety in children with autism spectrum disorders: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013 Feb;52(2):132-142.e2
6. Murphy SM, Chowdhury U, White SW, Reynolds L, Donald L, Gahan H, Iqbal Z, Kulkarni M, Scrivener L, Shaker-Naeeni H, Press DA. Cognitive Behaviour Therapy Versus a Counselling Intervention for Anxiety in Young People with High-Functioning Autism Spectrum Disorders: A Pilot Randomised Controlled Trial. *J Autism Dev Disord*. 2017 Nov;47(11):3446-3457
7. McNally Keehn RH, Lincoln AJ, Brown MZ, Chavira DA. The Coping Cat program for children with anxiety and autism spectrum disorder: a pilot randomized controlled trial. *J Autism Dev Disord*. 2013 Jan;43(1):57-67
8. Conaughton RJ, Donovan CL, March S. Efficacy of an internet-based CBT program for children with comorbid High Functioning Autism Spectrum Disorder and anxiety: A randomised controlled trial. *J Affect Disord*. 2017 Aug 15;218:260-268
9. White SW, Ollendick T, Albano AM, Oswald D, Johnson C, Southam-Gerow MA, Kim I, Scahill L. Randomized controlled trial: Multimodal Anxiety and Social Skill Intervention for adolescents with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2013 Feb;43(2):382-94
10. Weiss JA, Thomson K, Burnham Riosa P, Albaum C, Chan V, Maughan A, Tablon P, Black K. A randomized waitlist-controlled trial of cognitive behavior therapy to improve emotion regulation in children with autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2018 Nov;59(11):1180-1191
11. Fujii, C., Renno, P., McLeod, B.D. *et al.* Intensive Cognitive Behavioral Therapy for Anxiety Disorders in School-aged Children with Autism: A Preliminary Comparison with Treatment-as-Usual. *School Mental Health* 5, 25–37 (2013)

12. Kilburn TR, Sørensen MJ, Thastum M, Rapee RM, Rask CU, Arendt KB, Carlsen AH, Thomsen PH. Group Based Cognitive Behavioural Therapy for Anxiety in Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomised Controlled Trial in a General Child Psychiatric Hospital Setting. *J Autism Dev Disord*. 2023 Feb;53(2):525-538
13. Ireri NW, White SW, Mbwayo AW. Treating Anxiety and Social Deficits in Children with Autism Spectrum Disorder in Two Schools in Nairobi, Kenya. *J Autism Dev Disord*. 2019 Aug;49(8):3309-3315
14. Storch EA, Schneider SC, De Nadai AS, Selles RR, McBride NM, Grebe SC, Bergez KC, Ramirez A, Viana AG, Lewin AB. A Pilot Study of Family-Based Exposure-Focused Treatment for Youth with Autism Spectrum Disorder and Anxiety. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2020 Apr;51(2):209-219
15. Vause T, Jaksic H, Neil N, Frijters JC, Jackiewicz G, Feldman M. Functional Behavior-Based Cognitive-Behavioral Therapy for Obsessive Compulsive Behavior in Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Trial. *J Autism Dev Disord*. 2020 Jul;50(7):2375-2388

Tabella GRADE delle evidenze

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Cognitive behavior therapy (CBT)	non utilizzare CBT	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Ansia (valutato con: SCAS-C, PARS, Child MASC, Generalised Anxiety subscale of the Clinician Severity Rating CSR, Child and Adolescent Symptom Inventory-4 ASD Anxiety Scale (CASI-Anx), ADIS Anxiety Disorder Interview Schedule for DSM-IV CSR, SCAS-C Spence Children's Anxiety Scale)												
12[1,2,3,4,5,6,7,8,9,12,13,14]	studi randomizzati	serio[a]	serio[b]	non importante	non importante	nessuno	252	214	-	SMD **0.56 inferiore** (0.85 inferiore a 0.27 inferiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
Depressione (valutato con: CBCL sintomi internalizzanti, BASC-2 sintomi internalizzanti, CATS Children's Automatic Thoughts Scale)												
7[1,10,4,5,8,12,14]	studi randomizzati	serio[a]	serio[c]	non importante	non importante	nessuno	178	140	-	SMD **0.52 inferiore** (0.76 inferiore a 0.29 inferiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
Gravita dei sintomi dello spettro autistico												
6[4,5,6,7,11,15]	studi randomizzati	serio[a]	molto serio[d]	non importante	non importante	nessuno	122	119	-	SMD **0.85 inferiore** (1.32 inferiore a 0.38 inferiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Abilitá nella vita quotidiana e socializzazione (valutato con: Positive or appropriate interaction with peers (number of 1 min intervals out of a total of 30 in which eache coded behaviour occurred)												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Cognitive behavior therapy (CBT)	non utilizzare CBT	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1[10]	studi randomizzati	serio[a]	non importante	serio[e]	non importante	bias di pubblicazione fortemente sospetto[f]	7	5	-	SMD **1.51 inferiore** (2.88 inferiore a 0,15 inferiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Abilitá sociali (valutato con: SRS, SRS-2 ed ERSSQ Emotion Regulation and Social Skills Questionnaire)												
9[1,10,2,4,5,6,9,13,14]	studi randomizzati	serio[a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	208	167	-	SMD **0.72 inferiore** (0.97 inferiore a 0.47 inferiore)	⊕⊕⊕◯ Moderata	CRITICO
Ritenzione in trattamento (valutato con: Numero di pazienti che rimangono in trattamento per la durata dello studio)												
15[1,10,11,2,3,4,5,6,7,8,9,12,13,14,15]	studi randomizzati	serio[a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	295/335 (88.1%)	254/276 (92.0%)	**RR 0.97** (0.93 a 1.02)	**28 meno per 1.000** (da 64 meno a 18 più)	⊕⊕⊕◯ Moderata	CRITICO

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

Spiegazioni

a. Alto rischio di performance bias per gli studi inclusi
b. Eterogeneità moderata, I^2= 56%
c. Eterogeneità moderata, I^2= 46%
d. Eterogeneità alta, I^2= 67%
e. Lo strumento usato per misurare questo esito non è validato
f. Solo uno studio riporta l'esito

Bibliografia

1. Wood JJ, Kendall PC, Wood KS, Kerns CM, Seltzer M, Small BJ, Lewin AB, Storch EA. Cognitive Behavioral Treatments for Anxiety in Children With Autism Spectrum Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2020 May 1;77(5):474-483
2. Wood JJ, Ehrenreich-May J, Alessandri M, Fujii C, Renno P, Laugeson E, Piacentini JC, De Nadai AS, Arnold E, Lewin AB, Murphy TK, Storch EA. Cognitive behavioral therapy for early adolescents with autism spectrum disorders and clinical anxiety: a randomized, controlled trial. *Behav Ther*. 2015 Jan;46(1):7-19
3. Wood JJ, Drahota A, Sze K, Har K, Chiu A, Langer DA. Cognitive behavioral therapy for anxiety in children with autism spectrum disorders: a randomized, controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2009 Mar;50(3):224-34
4. White SW, Ollendick T, Albano AM, Oswald D, Johnson C, Southam-Gerow MA, Kim I, Scahill L. Randomized controlled trial: Multimodal Anxiety and Social Skill Intervention for adolescents with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2013 Feb;43(2):382-94
5. Weiss JA, Thomson K, Burnham Riosa P, Albaum C, Chan V, Maughan A, Tablon P, Black K. A randomized waitlist-controlled trial of cognitive behavior therapy to improve emotion regulation in children with autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2018 Nov;59(11):1180-1191
6. Storch EA, Lewin AB, Collier AB, Arnold E, De Nadai AS, Dane BF, Nadeau JM, Mutch PJ, Murphy TK. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy versus treatment as usual for adolescents with autism spectrum disorders and comorbid anxiety. *Depress Anxiety*. 2015 Mar;32(3):174-81
7. Storch EA, Arnold EB, Lewin AB, Nadeau JM, Jones AM, De Nadai AS, Jane Mutch P, Selles RR, Ung D, Murphy TK. The effect of cognitive-behavioral therapy versus treatment as usual for anxiety in children with autism spectrum disorders: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013 Feb;52(2):132-142.e2
8. Murphy SM, Chowdhury U, White SW, Reynolds L, Donald L, Gahan H, Iqbal Z, Kulkarni M, Scrivener L, Shaker-Naeeni H, Press DA. Cognitive Behaviour Therapy Versus a Counselling Intervention for Anxiety in Young People with High-Functioning Autism Spectrum Disorders: A Pilot Randomised Controlled Trial. *J Autism Dev Disord*. 2017 Nov;47(11):3446-3457
9. McNally Keehn RH, Lincoln AJ, Brown MZ, Chavira DA. The Coping Cat program for children with anxiety and autism spectrum disorder: a pilot randomized controlled trial. *J Autism Dev Disord*. 2013 Jan;43(1):57-67
10. Fujii, C., Renno, P., McLeod, B.D. *et al.* Intensive Cognitive Behavioral Therapy for Anxiety Disorders in School-aged Children with Autism: A Preliminary Comparison with Treatment-as-Usual. *School Mental Health* 5, 25–37 (2013)

11. Conaughton RJ, Donovan CL, March S. Efficacy of an internet-based CBT program for children with comorbid High Functioning Autism Spectrum Disorder and anxiety: A randomised controlled trial. *J Affect Disord*. 2017 Aug 15;218:260-268
12. Kilburn TR, Sørensen MJ, Thastum M, Rapee RM, Rask CU, Arendt KB, Carlsen AH, Thomsen PH. Group Based Cognitive Behavioural Therapy for Anxiety in Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomised Controlled Trial in a General Child Psychiatric Hospital Setting. *J Autism Dev Disord*. 2023 Feb;53(2):525-538
13. Ireri NW, White SW, Mbwayo AW. Treating Anxiety and Social Deficits in Children with Autism Spectrum Disorder in Two Schools in Nairobi, Kenya. *J Autism Dev Disord*. 2019 Aug;49(8):3309-3315
14. Storch EA, Schneider SC, De Nadai AS, Selles RR, McBride NM, Grebe SC, Bergez KC, Ramirez A, Viana AG, Lewin AB. A Pilot Study of Family-Based Exposure-Focused Treatment for Youth with Autism Spectrum Disorder and Anxiety. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2020 Apr;51(2):209-219
15. Vause T, Jaksic H, Neil N, Frijters JC, Jackiewicz G, Feldman M. Functional Behavior-Based Cognitive-Behavioral Therapy for Obsessive Compulsive Behavior in Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Trial. *J Autism Dev Disord*. 2020 Jul;50(7):2375-2388

FOREST PLOT

Ansia

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Conaughton 2017	23.77	14.6642	21	29.29	14.0227	21	9.1%	-0.38 [-0.99, 0.23]
Ireri 2019	6.58	2.17	20	6.35	1.86	20	9.0%	0.11 [-0.51, 0.73]
Kilburn 2023	18.99	10.67	20	22.5	9	20	9.0%	-0.35 [-0.97, 0.28]
McNally Keehn 2012	26.75	20.79	12	36.11	16.46	10	6.6%	-0.47 [-1.33, 0.38]
Murphy 2017	3.35	2.71	17	3.94	2.57	19	8.6%	-0.22 [-0.88, 0.44]
Storch 2013	11.58	3.15	22	16.05	3.22	21	8.4%	-1.38 [-2.05, -0.71]
Storch 2015	10.94	3.91	16	13.93	3.56	15	7.8%	-0.78 [-1.51, -0.04]
Storch 2020	4.92	3.61	14	10.03	1.99	18	6.8%	-1.77 [-2.61, -0.93]
White 2013	14	3.44	15	15.47	5.26	15	7.9%	-0.32 [-1.04, 0.40]
Wood 2009	46.93	14.76	17	46.5	15.83	23	8.9%	0.03 [-0.60, 0.65]
Wood 2015	11.62	3.26	19	14.04	2.64	14	7.9%	-0.78 [-1.50, -0.06]
Wood 2019	2.43	0.7	59	2.93	0.59	18	10.0%	-0.73 [-1.27, -0.19]
Total (95% CI)			**252**			**214**	**100.0%**	**-0.56 [-0.85, -0.27]**

Heterogeneity: Tau² = 0.15; Chi² = 24.92, df = 11 (P = 0.009); I² = 56%
Test for overall effect: Z = 3.74 (P = 0.0002)

DEPRESSIONE

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Conaughton 2017	12.91	10.4024	21	22.22	10.4024	21	13.5%	-0.88 [-1.51, -0.24]
Kilburn 2023	4.5	5.8	19	7.3	8.5	19	13.3%	-0.38 [-1.02, 0.27]
Storch 2013	11.79	5.36	22	19.57	9.85	21	13.6%	-0.97 [-1.60, -0.33]
Storch 2015	18.79	8.73	16	20.07	6.89	15	11.0%	-0.16 [-0.86, 0.55]
Storch 2020	10.61	8.2	14	20.41	7.6	18	9.3%	-1.21 [-1.98, -0.45]
Weiss 2018	58.1	6.0132	31	60.79	5.9775	29	20.8%	-0.44 [-0.96, 0.07]
Wood 2019	0.5	0.26	55	0.5	0.19	17	18.5%	0.00 [-0.54, 0.54]
Total (95% CI)			**178**			**140**	**100.0%**	**-0.52 [-0.76, -0.29]**

Heterogeneity: Chi² = 11.09, df = 6 (P = 0.09); I² = 46%
Test for overall effect: Z = 4.38 (P < 0.0001)

GRAVITA' DEI SINTOMI DELLO SPETTRO AUTISTICO

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Conaughton 2017	-62.11	7.6987	21	-48.94	8.0195	21	16.1%	-1.64 [-2.35, -0.94]
Storch 2013	2.67	0.48	22	3.57	0.87	21	16.9%	-1.27 [-1.93, -0.61]
Storch 2015	2.88	0.72	16	3.67	0.82	15	15.4%	-1.00 [-1.75, -0.25]
Vause 2020	19.22	10.16	17	28.22	12.76	18	16.4%	-0.76 [-1.45, -0.07]
Weiss 2018	2.48	1.3363	31	3.32	1.3463	29	19.3%	-0.62 [-1.14, -0.10]
White 2013	62.93	9.09	15	61.47	7.77	15	15.9%	0.17 [-0.55, 0.89]
Total (95% CI)			**122**			**119**	**100.0%**	**-0.85 [-1.32, -0.38]**

Heterogeneity: Tau² = 0.23; Chi² = 15.05, df = 5 (P = 0.01); I² = 67%
Test for overall effect: Z = 3.52 (P = 0.0004)

ABILITA' NELLA VITA QUOTIDIANA E SOCIALIZZAZIONE

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Fujii 2013	**−20.57**	**7.5**	**7**	**−7.5**	**8.65**	**5**	**100.0%**	**−1.51 [−2.88, −0.15]**
Total (95% CI)			**7**			**5**	**100.0%**	**−1.51 [−2.88, −0.15]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.17 (P = 0.03)

ABILITA' SOCIALI

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Ireri 2019	121.3	22.92	20	142.43	22.51	20	11.2%	-0.91 [-1.57, -0.26]
Murphy 2017	99.92	14.87	17	103.85	10.12	19	11.1%	-0.31 [-0.96, 0.35]
Storch 2013	88.88	19.85	22	106.19	26	21	12.2%	-0.74 [-1.36, -0.12]
Storch 2015	80.94	26.83	16	107.4	24.53	15	9.0%	-1.00 [-1.75, -0.25]
Storch 2020	84.58	25.98	14	98.56	24.9	18	9.8%	-0.54 [-1.25, 0.18]
Weiss 2018	-2.16	0.2784	31	-1.91	0.3231	29	15.2%	-0.82 [-1.35, -0.29]
White 2013	74.33	12.63	15	84.8	12.18	15	9.1%	-0.82 [-1.57, -0.07]
Wood 2015	82.56	16.34	19	105.75	11.89	14	8.2%	-1.55 [-2.34, -0.75]
Wood 2019	1.46	0.4	54	1.53	0.34	16	14.1%	-0.18 [-0.74, 0.38]
Total (95% CI)			**208**			**167**	**100.0%**	**-0.72 [-0.97, -0.47]**

Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 10.57, df = 8 (P = 0.23); I² = 24%
Test for overall effect: Z = 5.60 (P < 0.00001)

RITENZIONE IN TRATTAMENTO

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Conaughton 2017	18	21	18	21	3.3%	1.00 [0.78, 1.28]
Fujii 2013	7	10	5	6	0.7%	0.84 [0.49, 1.44]
Ireri 2019	20	20	20	20	22.7%	1.00 [0.91, 1.10]
Kilburn 2023	20	25	20	24	2.9%	0.96 [0.74, 1.25]
McNally Keehn 2012	12	12	10	10	7.1%	1.00 [0.84, 1.18]
Murphy 2017	17	17	17	19	6.0%	1.11 [0.93, 1.33]
Storch 2013	22	24	21	21	9.6%	0.92 [0.80, 1.07]
Storch 2015	16	16	15	15	13.9%	1.00 [0.89, 1.13]
Storch 2020	11	14	18	18	2.4%	0.79 [0.59, 1.05]
Vause 2020	17	19	18	18	6.1%	0.90 [0.75, 1.08]
Weiss 2018	31	35	29	33	6.7%	1.01 [0.85, 1.20]
White 2013	13	15	12	15	2.0%	1.08 [0.79, 1.49]
Wood 2009	15	17	22	23	5.4%	0.92 [0.76, 1.12]
Wood 2015	16	19	11	14	1.8%	1.07 [0.77, 1.50]
Wood 2019	60	71	18	19	9.6%	0.89 [0.77, 1.03]
Total (95% CI)		**335**		**276**	**100.0%**	**0.97 [0.93, 1.02]**
Total events	295		254			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 9.02, df = 14 (P = 0.83); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.23 (P = 0.22)

Report analisi economica

1. METODI

1.1 Literature Review

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura al fine di individuare gli studi che avessero ad oggetto analisi economiche relative al consumo di risorse in termini di tipologia di professionisti che erogano le terapie psicosociali, durata media delle sessioni, perdita di produttività da parte del paziente/caregiver per la gestione dei sintomi propri dello spettro autistico (ASD), nonché studi riguardanti analisi di costo-efficacia sulla medesima categoria di trattamenti psicosociali.
La strategia di ricerca è stata basata sull'individuazione di tre stringhe, una finalizzata alla ricerca degli studi economici riguardanti i trattamenti oggetto di analisi, una focalizzata sull'individuazione delle revisioni di letteratura e le metanalisi inerenti alle alternative terapeutiche in analisi ed una focalizzata sull'individuazione degli studi inerenti all'efficacia delle alternative terapeutiche considerate.

1.2 Activity Based Costing Analysis

L'analisi economica è stata condotta secondo le metodiche dell'*Activity Based Costing* (ABC). Tale strumento, utile per la determinazione dell'assorbimento delle risorse e la successiva valutazione del costo pieno dell'intervento oggetto dell'analisi, si compone di tre fasi:

4. *Identificazione delle risorse*, in cui sono identificate le risorse necessarie all'erogazione delle terapie in esame, distinguendo ruoli e tempistiche in ciascuna fase nonché i segmenti in cui è scomponibile il processo, permettendo di associare il costo relativo a ciascuna operazione effettuata, o unità di materiale utilizzata, e consentendo di calcolare il costo pieno di tali sub-attività.
5. *Misurazione dei costi*, in cui, identificate le risorse necessarie all'erogazione dei trattamenti considerati, ne è effettuata la misurazione in termini di costo facendo riferimento a fonti quali: Tariffario DRG, Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali, letteratura scientifica.
6. *Valorizzazione dei risultati*: i valori monetari sono attribuiti ai rispettivi driver di costo, permettendo di determinare il valore pieno di ciascuna azione realizzata e del processo di erogazione nel suo complesso [1].

L'analisi economica considera tre macrocategorie di assorbimento risorse legate all'erogazione delle terapie oggetto di analisi:

- costi diretti relativi al training per la formazione dei professionisti (Tabella 1);
- costi diretti relativi all'erogazione della terapia da parte dei professionisti o caregiver precedentemente formati (Tabella 2):
    - include anche le sessioni erogate dal clinico/operatore presso il domicilio

del paziente;
    - si assume un'ora aggiuntiva di impegno per il clinico/operatore per ogni sessione erogata presso il domicilio del paziente
    - si assume che solo il 50% delle ore relative alle sessioni svolte a casa dai genitori con e senza la presenza del clinico/operatore siano valorizzate;
- costi indiretti relativi alle perdite di produttività del caregiver per il tempo destinato all'erogazione della terapia (Tabella 4).

I risultati sono, dunque espressi in termini di costo pieno mensile degli interventi psicosociali oggetto di analisi. Nel presente studio è stata altresì condotta un'analisi univariata al fine di determinare i parametri la cui variazione determina lo scostamento maggiore rispetto ai risultati inizialmente ottenuti.

2. RISULTATI

2.1 Literature Review

La strategia di ricerca è stata basata sull'individuazione di tre stringhe, una finalizzata all'individuazione di studi riguardanti l'efficacia dei trattamenti oggetto di analisi, una focalizzata sull'individuazione degli studi economici inerenti alle alternative terapeutiche considerate ed una inerente alla determinazione dell'evidenza riguardante l'efficacia del trattamento.

Dalla ricerca sistematica della letteratura condotta in merito agli studi economici sulle banche dati MEDLINE, Embase, PsycINFO e NHS EED, sono state individuate 184 citazioni (243 prima della rimozione dei duplicati). Di tali studi, 183 sono stati esclusi sulla base della lettura di titolo/abstract e il rimanente studio è stato valutato in full text ed incluso nell'analisi [2]. Dalla ricerca sistematica della letteratura condotta in merito agli studi inerenti alle revisioni di letteratura e le meta analisi sulle banche dati MEDLINE, Embase e PsycINFO, sono state individuate 460 citazioni (690 prima della rimozione dei duplicati). Di tali studi, 459 sono stati esclusi sulla base della lettura di titolo/abstract e il rimanente record è stato valutato in full text ed incluso. Da questa stringa, è stata individuata la review di Weston *et al.* (2006) [2] che ha portato all'individuazione di 9 ulteriori studi utili ai fini dell'analisi [8-16]. Dalla ricerca sistematica della letteratura condotta in merito agli studi inerenti all'efficacia dei trattamenti sulle banche dati MEDLINE, Embase, PsycINFO e Web of Science, sono state individuate 730 citazioni (1117 prima della rimozione dei duplicati). Di tali studi, 720 sono stati esclusi sulla base della lettura di titolo/abstract e i rimanenti 10 studi sono stati valutati in full text portando all'esclusione di ulteriori 6 articoli. Infine, è stato incluso un totale di 14 studi (1 dalla stringa economica, 4 dalla stringa sull'efficacia e 1 dalla stringa sulle review e metanalisi che ha portato all'individuazione della review di Weston *et al.* (2006) e che ha consentito l'individuazione di 9 ulteriori studi utili per l'implementazione dell'analisi economica degli interventi oggetto di analisi [2-15].

Tabella 1 – *Selezione degli studi da letteratura scientifica internazionale*

2.2 Analisi economica

Per la determinazione dei costi diretti relativi ai professionisti coinvolti nell'erogazione dell'approccio psicosociali qui considerato si è fatto ricorso al report annuale dell'*Agenzia per la Rappresentanza Negoziale nelle Pubbliche Amministrazioni* (ARAN) relativo alle retribuzioni medie pro-capite nella pubblica amministrazione e nel settore privato [16] da cui si è reperito il costo unitario orario per professionista sanitario che interviene nella formazione delle figure direttamente coinvolte nell'erogazione. In particolare, dal momento che si è evidenziata una significativa eterogeneità delle figure coinvolte nella formazione, è stato associato un costo medio orario alle figure degli psicoterapeuti, pedagoghi (al netto di specifici riferimenti a figure cliniche) psicologi ed infermieri basando tale assunzione sul costo orario da rapporto ARAN pressoché sovrapponibile per tali figure e pari in media a €14,30. Il costo medio orario delle figure mediche, non coinvolte nella fase di training ma nelle fasi successive ti erogazione delle terapie considerato nella presente valutazione economica è invece pari a €44,90. Tale costo così determinato è stato pesato per il tempo destinato da ciascuna figura alle sessioni di training (Tabella 1).

Tabella 1 – *Costo/minuto staff, n° sessioni, minuti/sessione di training per terapia*

	CBT
Costo orario staff	€ 0,24
N° Sessioni	11
N° persone in staff	1
Minuti/sessione	13,75
Costo Totale training	**€ 36,04**

2.2.1 Training professionale

Le tempistiche del training, in termini di sessioni, numero e tipologia delle figure professionali coinvolte, nonché della durata media di ciascuna sessione, sono stati determinati, così come per la fase di erogazione della terapia (Paragrafo 2.2.2) mediante individuazione di studi reperiti nella letteratura scientifica. Da tali studi è stato tratto il

profilo medio di erogazione (Allegato 1) a cui si è fatto riferimento per la stima dei costi associati all'erogazione del trattamento. Per la fase del training, il *Cognitive Behavior Therapy* (CBT) comporta un numero di sessioni pari a 11 per una durata media per sessione pari a circa 13 minuti in cui interviene un operatore per ciascuna sessione, per un costo totale stimato pari a €36,04.

2.2.2 Erogazione delle terapie

Al fine di valorizzare l'assorbimento di risorse associato all'erogazione delle terapie oggetto di analisi da parte dei professionisti formati nella fase dell'erogazione della terapia, è stato fatto riferimento al profilo medio di somministrazione ottenuto per ciascuna alternativa terapeutica facendo ricorso alle evidenze reperite nella letteratura scientifica (Allegato 1).
Come è possibile evincere dalla Tabella 2, il trattamento CBT è associato ad un costo di erogazione per ciascuna sessione pari a €157,44 e ad un costo settimanale di €180,74, considerando una media di 1,15 sessioni a settimana.

Tabella 2 – *Costo orario professionisti, n° sessioni/settimana, n° ore/settimana, costo totale/settimana, costo/sessione delle alternative in analisi*

		CBT	
	Costo/ora	**N° Operatori/sessione**	**Ore/Settimana**
Medico	€ 44,90	1,3	1,5
Staff	€ 14,30	4,3	1,5
COSTO TOTALE (settimana)			**€ 180,74**
N° sessioni (settimana)			1,15
COSTO TOTALE (per sessione)			**€ 157,44**

2.2.3 Costi indiretti

L'analisi ha inoltre preso in considerazione la perdita di produttività in cui incorrono i caregiver dei pazienti per rendere possibile l'erogazione della terapia. Per la realizzazione di tale analisi si è assunto che i caregiver dei pazienti avessero un tasso di occupazione pari al 100%.

Tabella 3 – *Guadagno orario per classe lavorativa e distribuzione caregiver tra le classi lavorative*

CLASSE LAVORATIVA	GUADAGNO ANNUALE [17]	GUADAGNO ORARIO*	% di caregiver di ciascuna classe lavorativa [17]
Dirigenti	€ 101.096,00	**€ 48,60**	1,30%
Manager (livello intermedio)	€ 54.136,00	**€ 26,03**	4,40%
Impiegato	€ 30.770,00	**€ 14,79**	36,00%
Lavoratore/Apprendista	€ 24.780,00	**€ 11,91**	58,30%

(*) È stata considerata una media di 40 ore lavorative settimanali

Si è altresì assunto che il gruppo di caregiver fosse distribuito, in termini di tipologia di impiego, sulla base dei dati reperiti nel report *Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019* [17] in cui è indicata la percentuale di lavoratori afferenti a quattro macroclassi di impiego, a cui corrispondono altrettante macroclassi remunerative (Tabella 3):

- dirigenti;
- manager di livello intermedio;
- impiegati;
- lavoratori/apprendisti.

Tale distribuzione è stata utilizzata per pesare la perdita di produttività oraria media dei caregiver considerando le macroclassi retributive riportate in Tabella 3.

Per la determinazione dei costi indiretti determinati dalla perdita di produttività dei caregiver, è stato necessario realizzare le seguenti assunzioni:

- indipendentemente dalla categoria di impiego, il numero di ore settimanali lavorative considerato è pari a 40;
- a seconda del trattamento diagnostico considerato, il numero di ore lavorative perse da parte del caregiver è basato sul numero di ore totale di erogazione della terapia pesato per la percentuale di trial in cui era prevista la presenza del caregiver durante le sessioni di terapia per ciascun trattamento considerato;
- tenendo conto che, per ciascuna strategia in cui il setting di erogazione è diverso dal domicilio, è necessario che il caregiver accompagni il paziente presso la struttura sanitaria: per tale ragione è stata assunta una perdita di produttività ulteriore pari ad un'ora per ogni sessione di terapia;

- si è assunto per la determinazione dei risultati del base-case che la totalità dei caregiver non sia beneficiario di Legge 104/1992.

Tabella 4 – *Perdita di produttività totale in termini di ore e di assorbimento di risorse mensile per tipologia di trattamento*

Trattamento	Perdita di produttività (ore/mese)	Perdita di produttività (costo/mese)
CBT	8,59	€ 120,70

Sulla base delle assunzioni sopraelencate e le ore mensili di produttività perse riportate in Tabella 4, è stata determinata una perdita di produttività media associata all'erogazione del CBT pari a circa 8 ore mensili per un costo associato pari a €120,70 (Tabella 4).

2.2.4 Assorbimento di risorse mensile

Dall'analisi di tutti i parametri considerati nello studio, nonché del costo unitario di ciascuno di essi, è stato possibile determinare il costo pieno di gestione mediante terapia CBT: tale trattamento risulta associato ad un assorbimento di risorse mensile pari a €879,68 per la gestione di un bambino/adoelscente con ASD (Tabella 5).

Tabella 5 – *Costo totale mensile per trattamento psicosociale*

Trattamento	Costo di Training	Costo professionisti sanitari	Perdita di produttività caregiver	COSTI TOTALI
CBT	€ 36,04	€ 722,94	€ 120,70	**€ 879,68**

2.2.5 Analisi di sensitività univariata

Al fine di ridurre l'incertezza che caratterizza i parametri considerati nell'analisi e dunque i risultati ottenuti in termini di costo medio di erogazione delle alternative psicosociali investigate, è stata condotta un'analisi di sensitività deterministica ad un via che tiene conto dei range di scostamento dei parametri analizzati. Dal momento che non si conosce il reale ricorso alle declinazioni dell'intervento evolutivo comprensivo individuale nel contesto assistenziale Italiano e nell'impossibilità di dare un peso specifico alle risorse assorbite dalle stesse, si è proceduto a realizzare un'analisi univariata specifica per ciascuna declinazione dell'intervento che informasse sui parametri più sensibili alle variazioni in termini di risorse assorbite.

2.2.5.1 Cognitive Behavior Therapy (CBT)

Come è possibile osservare in Figura 2, il parametro la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di sessioni in cui intervengono operatori durante la settimana: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €972,98; al contrario, una riduzione nel numero

sessioni settimanali, comporta una riduzione del costo medio di gestione del paziente fino a €786,39.

Figura 2 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) - CBT*

Il numero di ore di produttività perse da parte del caregiver rientra tra i parametri la cui variazione impatta meno significativamente sui risultati ottenuti nello scenario base: un aumento di tale parametro determina un aumento del costo a €909,86, mentre una riduzione in tale numero implica una più modesta contrazione di risorse assorbite per un costo pari a €849,51.

Costo efficacia
L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

Si proceduto, ove possibile con i dati reperiti in letteratura scientifica, a realizzare un'analisi di costo-efficacia che informasse sul profilo di sostenibilità economica dei trattamenti qui considerati rispetto alle alternative già disponibili nel setting assistenziale italiano. L'analisi di costo-efficacia ha trovato ampio utilizzo come strumento di valutazione delle politiche pubbliche, in particolare nel settore della sanità. Nel contesto della farmacoeconomia, il rapporto costo-efficacia di un intervento terapeutico o preventivo (ICER: *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) è il rapporto tra il costo
dell'intervento e una misura pertinente del suo effetto. Il costo si riferisce alla risorsa spesa per l'intervento, generalmente misurata in termini monetari, la misura degli effetti dipende dall'intervento preso in considerazione (ad es.: il numero di persone guarite da una malattia, la riduzione di mm Hg della pressione arteriosa diastolica e il numero di giorni senza sintomi vissuti da un paziente). La selezione della misura di effetto appropriata dovrebbe basarsi sul giudizio clinico nel contesto dell'intervento considerato. Nell'analisi costo-utilità, cioè quella declinazione particolare di analisi costo-efficacia, la misura di effetto è espressa in termini di QALY (*Quality-Adjusted Life Years*): un QALY si genera

quando un paziente sperimenta un anno di piena salute. Se il paziente durante lo stesso orizzonte temporale non godrà di salute ottimale, il QALY da questo generato sarà minore dell'unità [19]. In particolare, nel contesto italiano, per la valutazione della costo-utilità di una alternativa terapeutica, la disponibilità a pagare per ottenere un QALY aggiuntivo rispetto a quello che si genererebbe facendo ricorso alla strategia terapeutica già disponibile nello stesso setting è pari a circa €30,000/QALY [20]. Le terapie il cui profilo di costo-efficacia supera tale soglia di spesa vengono ritenute non economicamente sostenibili dall'economia di riferimento. Nella CEA, per valutare politiche sanitarie di intervento alternative si individua una tipologia di effetti considerata rilevante per la valutazione, se ne calcola l'ammontare in termini fisici di tali effetti ricollegabile a ciascuna alternativa, si misura, per ciascun intervento, il relativo costo espresso in termini monetari, si calcolano infine gli indici di costi-efficacia. Sulla base del valore di tali indici, si decide di finanziare, laddove non si tratti di progetti che si escludano a vicenda, la politica associata al valore migliore.

Tabella 6 – *Cost driver, costo unitario e totale annuale per CBT e treatment as asual (TAU) derivati da 2.Van Steensel et al. (2014) [2]*

	Costo unitario	Tempo	CBT	TAU
Medico di medicina generale (MMG)				
Consultazione telefonica	€ 44,90	10	0	0,32
Visita		30	0,76	1,92
MMG fuori dall'orario di ufficio				
Consultazione telefonica	€ 44,90	10	0,08	0,08
Visita		30	0,08	0,42
Cure paramediche				
Fisioterapia	€ 14,30	60	0,84	1,12
Altre visite paramediche		60	0,66	0,08
Consultazione telefonica		10	4,66	0,24
Contatto individuale		60	34,12	15,5
Contatto di gruppo		90	0	5,6
Visita domiciliare		90	0	1,2
Orientamento familiare pedagogico		120	0,38	20,52
Costi non sanitari				
Supporto aggiuntivo a scuola	€ 14,05	6h/w	1	1
Assenza del bambino da scuola		60	29,24	24,94
Perdita di attività quotidiane del		60	7,68	8,84
Cura giornaliera/dopo scuola		60	2,86	2,2
Supporto informale		60	11,52	37,58
Perdita di ore lavorative del caregiver		60	3,34	1,28
Perdita di attività quotidiane del		180	6,6	74,62
COSTI TOTALI			**€**	**€ 9.607,98**

(*) assunzione

L'analisi ha adattato quanto evidenziato nello studio di Van Steensel *et al.* (2014) [2] nel contesto dei Paesi Bassi al setting sanitario italiano. In tale studio, il trattamento CBT, rientrante nel gruppo delle strategie psicoeducazionali è stato confrontato con il ricorso al *treatment-as-usual* (TAU). L'ipotesi è che i costi del trattamento CBT sarebbero stati compensati dal miglioramento dimostrato dai pazienti rispetto al ricorso alla TAU. Nell'adattamento al setting italiano, l'analisi prende in considerazione un ciclo terapeutico pari ad un anno. Per la determinazione dei costi associati ai due trattamenti, si è fatto ricorso ai cost driver riportati nello studio e sintetizzati in Tabella 6. Anche la misura di outcome considerata in Van Steensel (*Quality Adjusted Life Years*) è stata riparametrata considerando un orizzonte temporale pari a 12 mesi. Per la determinazione della costo-efficacia del trattamento CBT è stata considerata una soglia massima di disponibilità a pagare (*Willingess-to-pay – WTP*) pari a €30,000 per ogni incremento di QALY pari a 1. Dato l'esiguo orizzonte temporale considerato, non si è fatto ricorso a tassi di sconto per costi e outcome.

Tabella 7 – *Risultati analisi costo-efficacia*

Trattamento	*Costi/pz*	*QALY/pz*	*Delta efficacia*	*Delta costo*	*ICER*
CBT	€ 2.274,39	0,74 [2]	-	-	
TAU	€ 9.607,98	0,72 [2]	0,02	-€ 7.333,59	**Dominante**

Pz: paziente

Mediante la metodologia sopra descritta è stato possibile determinare il profilo di costo-efficacia della combinazione CBT rispetto alla TAU nel setting sanitario Italiano. I risultati dell'analisi sono riportati in Tabella 7: il trattamento CBT è associato ad un differenziale negativo (risparmio) di costo pari a €7.333,59. Nell'orizzonte temporale considerato, il differenziale di efficacia risulta pari a 0,02 QALY.

Figura 3 - *Cost-effectiveness plane*

L'individuazione di tali valori ha permesso di determinare un rapporto incrementale di costo-efficacia dominante, facendo risultare il trattamento *cost-saving* per l'economia di riferimento.
L'adattamento ha inoltre incluso la realizzazione di un'analisi probabilistica multivariata che consentisse di valorizzare l'incertezza che caratterizza i parametri inclusi nel modello di costo-efficacia. In particolare, sono state realizzate 1.000 simulazioni facendo variare casualmente il valore assoluto delle variabili modellizzate: come è possibile evincere dalla Figura 3, la totalità di tali simulazioni ricade nel profilo della dominanza del CBT rispetto al comparatore.

3. CONCLUSIONI

La presente analisi ha cercato di determinare, a livello più alto di accuratezza, mediante la realizzazione di una analisi della letteratura disponibile e la conduzione di un'analisi economica, i costi associati all'erogazione della terapia psicosociale *Discrete Trial Training* per la gestione dei bambini/adolescenti con diagnosi di ASD. Da tale analisi è emerso che l'assorbimento di risorse mensile medio è pari a €879,68 per la strategia CBT. Dal punto di vista della perdita di produttività da parte del caregiver, il ricorso a tale trattamento implica un assorbimento di risorse pari a €120,70.
I dati impiegati per la stima dell'assorbimento delle risorse associate all'impiego della strategia psicosociale analizzata derivano da trial clinici in cui le alternative sono state studiate in campioni di bambini/adolescenti con diagnosi di autismo o da studi il cui focus

era la valutazione del burden economico di tali trattamenti. Al fine di irrobustire ulteriormente i risultati ottenuti, è stata condotta su tali parametri un'analisi di sensitività univariata, per individuare le variabili la cui variazione comporta una significativa variazione dei valori medi stimati, che ha portato all'individuazione del numero di sessioni settimanali in cui interviene il clinico come il fattore più impattante sui risultati finali.
Inoltre, è stato possibile, sulla base dei dati reperiti nella letteratura scientifica, adattare un modello di costo-efficacia al setting sanitario italiano. In particolare, il CBT risulta *cist-saving* per il Sistema Sanitario Nazionale rispetto al ricorso alla TAU con un profilo di costo efficacia dominante.

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie
Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?

La più importante criticità nella corretta determinazione dei costi associati all'erogazione di tale terapia consiste nell'elevata variabilità riscontrata in letteratura relativa al metodo di gestione del paziente, all'identificazione dei professionisti coinvolti nel processo di cura nonché alla durata e alla frequenza di trattamento e alla percentuale di sessioni erogate presso la clinica o presso il domicilio del paziente. Esistono, infatti, linee guida generiche per la corretta erogazione degli stessi che vengono applicate in maniera differente da ciascuna struttura sulla base sia della disponibilità di risorse (in termini di personale coinvolto, spazi, ecc…) sia del grado di gravità della condizione che caratterizza il campione coinvolto. Tale variabilità determina un elevato grado di incertezza riguardo i costi associati al trattamento: questo scenario sottolinea una bassa robustezza delle evidenze e rende dunque auspicabile sia la realizzazione di studi più accurati che colmino le lacune riscontrate in letteratura sia la determinazione di linee guida più precise che consentano di applicare il trattamento nelle varie strutture con un grado inferiore di variabilità.

BIBLIOGRAFIA

1. Ruggeri M, Basile M, Armuzzi A, Cicchetti A. Activity-based costing and budget analysis of vedolizumab versus conventional treatments in ulcerative colitis and Crohn's disease: Analisi Organizzativa e di Budget Dell'introduzione di Vedolizumab Vs Terapie Tradizionali in Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn. *Global & Regional Health Technology Assessment*. 4 agosto 2017;4(1):88–99
2. van Steensel FJA, Dirksen CD, Bögels SM. Cost-effectiveness of cognitive-behavioral therapy versus treatment as usual for anxiety disorders in children with autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 1 febbraio 2014;8(2):127–37
3. Weston L, Hodgekins J, Langdon PE. Effectiveness of cognitive behavioural therapy

with people who have autistic spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2016 Nov;49:41-54

4. Edgington L, Hill V, Pellicano E. The design and implementation of a CBT-based intervention for sensory processing difficulties in adolescents on the autism spectrum. *Res Dev Disabil*. 2016 Dec;59:221-233
5. Conaughton RJ, Donovan CL, March S. Efficacy of an internet-based CBT program for children with comorbid High Functioning Autism Spectrum Disorder and anxiety: A randomised controlled trial. *J Affect Disord*. 2017 Aug 15;218:260-268
6. Weiss JA, Thomson K, Burnham Riosa P, Albaum C, Chan V, Maughan A, Tablon P, Black K. A randomized waitlist-controlled trial of cognitive behavior therapy to improve emotion regulation in children with autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2018 Nov;59(11):1180-1191
7. Kim SK, McKay D, Ehrenreich-May J, Wood J, Storch EA. Assessing treatment efficacy by examining relationships between age groups of children with autism spectrum disorder and clinical anxiety symptoms: Prediction by correspondence analysis. *J Affect Disord*. 2020 Mar 15;265:645-650
8. Fujii, C., Renno, P., McLeod, B. D., Lin, C. E., Decker, K., Zielinski, K., & Wood, J. J. (2013). Intensive cognitive behavioral therapy for anxiety disorders in school-aged children with autism: A preliminary comparison with treatment-as-usual. *School Mental Health*, 5(1), 25-37
9. McNally Keehn RH, Lincoln AJ, Brown MZ, Chavira DA. The Coping Cat program for children with anxiety and autism spectrum disorder: a pilot randomized controlled trial. *J Autism Dev Disord*. 2013 Jan;43(1):57-67
10. Murphy SM, Chowdhury U, White SW, Reynolds L, Donald L, Gahan H, Iqbal Z, Kulkarni M, Scrivener L, Shaker-Naeeni H, Press DA. Cognitive Behaviour Therapy Versus a Counselling Intervention for Anxiety in Young People with High-Functioning Autism Spectrum Disorders: A Pilot Randomised Controlled Trial. *J Autism Dev Disord*. 2017 Nov;47(11):3446-3457
11. Storch EA, Arnold EB, Lewin AB, Nadeau JM, Jones AM, De Nadai AS, Jane Mutch P, Selles RR, Ung D, Murphy TK. The effect of cognitive-behavioral therapy versus treatment as usual for anxiety in children with autism spectrum disorders: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013 Feb;52(2):132-142.e2
12. Storch EA, Lewin AB, Collier AB, Arnold E, De Nadai AS, Dane BF, Nadeau JM, Mutch PJ, Murphy TK. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy versus treatment as usual for adolescents with autism spectrum disorders and comorbid anxiety. *Depress Anxiety*. 2015 Mar;32(3):174-81
13. White SW, Ollendick T, Albano AM, Oswald D, Johnson C, Southam-Gerow MA, Kim I, Scahill L. Randomized controlled trial: Multimodal Anxiety and Social Skill Intervention for adolescents with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2013 Feb;43(2):382-94
14. Wood JJ, Drahota A, Sze K, Har K, Chiu A, Langer DA. Cognitive behavioral therapy

for anxiety in children with autism spectrum disorders: a randomized, controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2009 Mar;50(3):224-34

15. Wood JJ, Fujii C, Renno P, Van Dyke M. Impact of cognitive behavioral therapy on observed autism symptom severity during school recess: a preliminary randomized, controlled trial. *J Autism Dev Disord*. 2014 Sep;44(9):2264-76
16. Wood JJ, Ehrenreich-May J, Alessandri M, Fujii C, Renno P, Laugeson E, Piacentini JC, De Nadai AS, Arnold E, Lewin AB, Murphy TK, Storch EA. Cognitive behavioral therapy for early adolescents with autism spectrum disorders and clinical anxiety: a randomized, controlled trial. *Behav Ther*. 2015 Jan;46(1):7-19
17. Agenzia per la Rappresentanza Negoziale nelle Pubbliche Amministrazioni; Retribuzioni Medie Pro-Capite nella Pubblica Amministrazione e nel Settore Privato – Disponibile a: https://www.aranagenzia.it/statistiche-e-pubblicazioni/dati-statistici.html;
18. Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019: L'analisi del mercato retributivo Italiano – dati aggiornati al secondo semestre 2018 – Disponibile a: https://www.jobpricing.it/blog/project/salary-outlook-2019-prima-edizione/.
19. Drummond, M. F., Drummond, M. F., & McGuire, A. (2001). Economic evaluation in health care: merging theory with practice. OUP Oxford
20. Ruggeri M, Basile M, Zini A, Mangiafico S, Agostoni EC, Lobotesis K, Saver J, Coretti S, Drago C, Cicchetti A. Cost-effectiveness analysis of mechanical thrombectomy with stent retriever in the treatment of acute ischemic stroke in Italy. *J Med Econ*. 2018 Sep;21(9):902-911

ALLEGATO 1 -analisi economica

CBT

	STAFF			CLINICA		CASA		TRAINING	
SOURCE	**Operatori**	**Clinici**	**Genitori***	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sessioni**
Van Steensel F. (2014)	2,00	0,00	1,00	0,00	1,07	0,00	0,00	0,00	0,00
Edgington, L. (2016)	0,00	0,00	1,00	45,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Conaughton, R. J. (2017)	2,00	0,00	1,00	60,00	1,00	60,00	1,00	0,00	0,00
Weiss, J. A. (2018)	4,00	0,00	1,00	120,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Kim, S. K. (2019)	3,00	0,00	0,00	75,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Fujii, C (2013)	9,00	0,00	1,00	90,00	2,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Keehn, R.H.M. (2012)	2,00	1,00	1,00	75,00	1,00	0,00	0,00	12,50	2,00

Murphy, S.M. (2017)	5,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Storch, E.A. (2013)	2,00	1,00	1,00	75,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Storch, E.A. (2015)	2,00	1,00	1,00	75,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
White, S.W. (2013)	3,00	1,00	1,00	65,00	1,00	0,00	0,00	15,00	20,00
Wood, J.J. (2009)	13,00	1,00	1,00	90,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Wood, J.J. (2014)	7,00	2,00	1,00	90,00	2,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Wood, J.J. (2015)	2,00	**2,00**	1,00	90,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Profilo medio	**4,31**	**1,29**	**1,00**	**79,17**	**1,15**	**60,00**	**1,00**	**13,75**	**11,00**

(*) L'1 indica la presenza dei genitori/caregiver durante le sessioni erogate con i clinici/operatori

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: “In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare Cognitive Behavior Therapy (CBT) piuttosto che non utilizzare CBT?”
Sulla base di questa valutazione, che ha tenuto conto della natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all’argomento della LG 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 non ha determinato la sussistenza di conflitti tali da necessitare la misura dell'esclusione dalla partecipazione alla formulazione dei giudizi sui criteri del framework EtD e alla votazione sulle raccomandazioni.

Consultazione pubblica

La consultazione pubblica sugli interventi terapeutici abilitativi riabilitativi si è svolta dal 28 novembre 2022 al 27 dicembre 2022. 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).

Il questionario utilizzato per questa consultazione ha previsto anche una domanda aperta ed 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”. Di seguito vengono riportati i risultati della consultazione pubblica.

	COGNITIVE BEHAVIORAL THERAPY		
	Domanda		**Media dei punteggi assegnati**
	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.		**3,7**
	La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.		**3,8**
	La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.		**3,8**
	Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile).		
N°	**Nome_stakeholder**	**Commenti**	**Risposta del Panel**
1	ETS HEKAUXILIUM ADERENTE FISH		
2	Fondazione Marino per l'autismo ONLUS		
3	AMICO-DI		
4	ANGSA APS/Onlus		
5	Ambulatorio Minori di Fondazione Sospiro		
6	ACT-Italia		
7	AITNE-Associazione Italiana Terapisti della Neuro e Psicomotricita' dell'età evolutiva		
8	A.I.T.O. (Associazione Italiana di Terapia Occupazionale)		
9	Opera don Orione		
10	FIDA	Stesse note della raccomandazione 3.1	Come già indicato in precedenza, il Panel osserva che gli studi controllati randomizzati (RCT) sono considerati il più alto livello di evidenza per stabilire associazioni causali nella ricerca clinica e rappresentano il gold standard nella valutazione degli interventi sanitari. Gli RCT si collocano al vertice della gerarchia dei livelli di evidenza

		per quanto riguarda l'impatto dell'esposizione/intervento sull'esito. Inoltre, gli RCT possono essere progettati sia per interventi farmacologici che non farmacologici. In quest'ultimo caso, i ricercatori devono rispettare specifiche questioni metodologiche legate alla complessità dell'intervento, all'influenza dei fornitori di cure e alle difficoltà di accecamento. La letteratura internazionale nel campo dell'ASD riporta diversi RCT per interventi non farmacologici e la presente linea guida include tutti gli studi pubblicati di interesse. Infine, l'adozione del Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation Working Group (GRADE) garantisce la produzione di una sintesi strutturata della letteratura che riflette non solo tutte le migliori prove di efficacia disponibili (RCT), ma include anche l'esperienza clinica, il valore e le preferenze dei pazienti. Per il quesito inerente all'intervento CBT, sono stati identificati 15 studi clinici randomizzati.

11	Commissione di Albo Nazionale Educatori Professionali		
12	AITeRP		
13	SIDIN		
14	CABAU, cooperativa sociale onlus	In merito alla domanda n. 5 e alla sezione "Considerazioni per l'implementazione" si ritiene utile esplicitare che i professionisti sanitari (pubblici e/o privati) coinvolti nella conduzione di questi interventi debbano aver conseguito un'adeguata formazione in psicoterapia cognitivo comportamentale, che soddisfi gli standard formativi riconosciuti dal Ministero dell'Università, ovvero scuola di specializzazione post-laurea in psicoterapia ad orientamento cognitivo-comportamentale. Le precedenti LG 21, nel parlare di trattamenti cognitivo comportamentali, non distinguevano adeguatamente trattamenti di tipo educativo o riabilitativo dagli interventi più strettamente inerenti la psicoterapia, alimentando confusione nelle famiglie rispetto alla scelta dei professionisti sanitari a cui affidarsi in funzione dei diversi bisogni di cura.	Il Panel ha esaminato il commento dello stakeholder e ha integrato la sezione dell'implementazione. Il Panel ha chiarito che l'intervento dovrebbe essere effettuato da psicoterapeuti adeguatamente formati in Cognitive Behavioral Therapy, in accordo alla normativa vigente.
15	ANUPI TNPEE	Quesito 1: Risulta poco chiara la struttura sintattica dell'affermazione che rende soggetta ad interpretazione le due condizioni che giustificano l'utilizzo della CBT	Il Panel ha riformulato il testo della raccomandazione al fine di semplificarne la comprensione.
16	paolo moderato IESCUM		
17	Università di Enna Kore		
18	SIACSA		
19	Ceron Davide_ANEP		
20	AIAMC	La Cognitive Behavioural Therapy (CBT) può essere utilizzata per ridurre sintomi quali la depressione o l'ansia (1, 2, 3), ma certamente non per affrontare i sintomi centrali dell'autismo per i quali è indispensabile utilizzare un approccio basato sulla Applied behavioral Analysis (ABA). 1. Shaker-Naeeni, H., & Govender, T. (2014). Cognitive Behavioural Therapy for anxiety in children and adolescents with Autism Spectrum Disorder. British Journal of Medical Practitioners, 7(3). 2. Scarpa, A., White, S. W., & Attwood, T. (Eds.). (2013). CBT for children and adolescents with high-functioning autism spectrum disorders. Guilford Press. 3. Elliott, S. J., & Fitzsimons, L. (2014). Modified CBT for treatment of OCD in a 7-year-old boy with	Il Panel ha formulato una raccomandazione a favore per l'uso di CBT in bambini e adolescenti con ASD con disturbo d'ansia e senza compromissione cognitiva significativa (ad esempio, <2 deviazioni standard (DS) sotto della media o approssimativamente >2,3 percentili ai test) (raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa

	ASD—A case report. Journal of Child and Adolescent Psychiatric Nursing, 27(3), 156-159.	delle prove di efficacia). Nella sezione relativa ai sottogruppi, il Panel ha indicato che l'intervento è applicabile primariamente per il trattamento dell'ansia in bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico e con disturbo d'ansia. Inoltre, nella sezione introduttiva alle raccomandazioni farmacologiche il Panel ha indicato che l'eventuale utilizzo di interventi farmacologici in bambini e adolescenti con ASD dovrebbe essere limitato alla gestione clinica dei sintomi associati tenendo in considerazione anche gli altri interventi esaminati nell'ambito di questa linea guida e che potrebbero essere più appropriati per il bambino o adolescente con ASD. Relativamente alle referenze indicate dallo stakeholder, si fa presente che sono state portate all'attenzione dei Content expert che ha ritenuto di integrarne alcune nei testi introduttivi alla raccomandazione.
21 A.P.R.I	La Cognitive Behavioural Therapy (CBT) può essere utilizzata per ridurre sintomi quali la depressione o l'ansia (1, 2, 3), ma certamente	Il Panel osserva che il commento dello stakeholder n.21 si

		non per affrontare i sintomi centrali dell'autismo per i quali è indispensabile utilizzare un approccio basato sulla Applied behavioral Analysis (ABA). 1. Shaker-Naeeni, H., & Govender, T. (2014). Cognitive Behavioural Therapy for anxiety in children and adolescents with Autism Spectrum Disorder. British Journal of Medical Practitioners, 7(3). 2. Scarpa, A., White, S. W., & Attwood, T. (Eds.). (2013). CBT for children and adolescents with high-functioning autism spectrum disorders. Guilford Press. Elliott, S. J., & Fitzsimons, L. (2014). Modified CBT for treatment of OCD in a 7-year-old boy with ASD—A case report. Journal of Child and Adolescent Psychiatric Nursing, 27(3), 156-159.	sovrappone a quello fornito dallo stalkeholder n.20 Si veda risposta fornita allo stakeholder n.20.
22	FNO TSRM e PSTRP		
23	Vincenza Amato		
24	AARBA	La Cognitive Behavioural Therapy (CBT) può essere utilizzata per ridurre sintomi quali la depressione o l'ansia (1, 2, 3), ma certamente non per affrontare i sintomi centrali dell'autismo per i quali è indispensabile utilizzare un approccio basato sulla Applied behavioral Analysis (ABA). 1. Shaker-Naeeni, H., & Govender, T. (2014). Cognitive Behavioural Therapy for anxiety in children and adolescents with Autism Spectrum Disorder. British Journal of Medical Practitioners, 7(3). 2. Scarpa, A., White, S. W., & Attwood, T. (Eds.). (2013). CBT for children and adolescents with high-functioning autism spectrum disorders. Guilford Press. Elliott, S. J., & Fitzsimons, L. (2014). Modified CBT for treatment of OCD in a 7-year-old boy with ASD—A case report. Journal of Child and Adolescent Psychiatric Nursing, 27(3), 156-159.	Il Panel osserva che il commento dello stakeholder n.24 si sovrappone a quello fornito dallo stalkeholder n.20 Si veda risposta fornita allo stakeholder n.20.

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.

Versione finale delle raccomandazioni

Successivamente al processo di consultazione pubblica e revisione esterna indipendente, il gruppo di lavoro ha apportato alcune modifiche nei testi di commento descrittivi e di chiarimento della Linea Guida. Nel marzo 2023 è stato condotto un aggiornamento della letteratura disponibile.
Tenendo conto di tutti i commenti valutati e delle osservazioni dei revisori esterni, Il Panel ha deciso di integrare la raccomandazione con una nota specifica.

Tutti i membri del Panel e i 3 revisori esterni hanno approvato la formulazione finale della raccomandazione e i testi di accompagnamento.

Raccomandazione finale

Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico suggerisce di usare Cognitive Behavioral Therapy (CBT) in bambini e adolescenti con ASD con disturbo d'ansia e senza compromissione cognitiva significativa (ad esempio, <2 deviazioni standard (DS) sotto della media o approssimativamente >2,3 percentili ai test). (raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove di efficacia). Nota: Il Panel riconosce che le prove esaminate sono relative principalmente alla popolazione di bambini e adolescenti con età compresa tra i nove anni ai 17 anni.

INTERVENTI PER I CAREGIVER

Quesito

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico bisognerebbe utilizzare gli interventi per i genitori? Se si, quali?

Protocollo di revisione sistematica

Popolazione

Bambini e adolescenti con ASD

Intervento

informazione/supporto per familiari/caregiver

Confronto

nessun intervento o treatment as usual

Outcome (Esiti)

Stress genitori
Qualità della vita
Abilità adattive
Sintomi core (comunicazione sociale, interazione sociale)
Comportamento
Intenzionalità comunicativa
Funzionamento globale
Sintomi core ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi)
Abilità di linguaggio
Attenzione condivisa
Abilità di linguaggio recettivo
Dis-regolazione emotiva (Irritabilità)
Abilità di linguaggio espressivo
Imitazione, drop-out
Ritenzione in trattamento

Tipo di studi inclusi

Studi randomizzati controllati. La randomizzazione protegge contro le differenze sistematiche tra i gruppi di trattamento che sono contrapposti e permette di valutare la relazione causale tra l'intervento e gli esiti in studio. Descriveremo le evidenze provenienti da revisioni sistematiche di studi non randomizzati.

Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi

È stato effettuato un aggiornamento delle ricerche sistematiche della letteratura fino al marzo 2023, senza limitazioni di lingua. Per la strategia di ricerca per gli effetti desiderabili ed indesiderabili sono stati inoltre ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli identificati attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov). Per l'identificazione di studi riguardanti l'accettabilità, i valori, l'equità, la fattibilità, le risorse economiche degli interventi è stata effettuata la ricerca sistematica della letteratura consultando le banche dati, in combinazione con le strategie sviluppate per l'identificazione degli studi sull'efficacia degli interventi.

MEDLINE (Pubmed) (2019 to Maggio 2023)

((("Parenting"[Mesh] OR"Family"[Mesh:noexp] OR "Caregivers"[Mesh] OR "Educational Personnel"[Mesh] OR "Occupational Groups"[Mesh] OR "School Teachers"[Mesh] OR "Employment"[Mesh] OR "Recreation"[Mesh] OR "Police"[Mesh] OR "Transportation"[Mesh] OR "Employment, Supported"[Mesh] OR "Workplace"[Mesh] OR "Parent-Child Relations"[Mesh] OR "Parents"[Mesh] OR Famil*[Text Word] OR parent*[Text Word] OR caregiver*[Text Word] OR "care giver"[Text Word] OR "care givers"[Text Word] OR education*[Text Word] OR occupation*[Text Word] OR personnel*[Text Word] OR school*[Text Word] OR employer*[Text Word] OR recreation*[Text Word] OR transport*[Text Word] OR driver*[Text Word] OR police[Text Word] OR policeman[Text Word] OR policemen[Text Word] OR "work place"[Text Word] OR "work environment"[Text Word] OR "work places"[Text Word] OR "work environments"[Text Word] OR workplace*[Text Word] OR "Parent Child Relations"[Text Word] OR "Parent Child Relation"[Text Word]) AND (('pervasive development' OR 'pervasive developmental' OR asperger* OR 'kanner syndrome' OR 'kanner syndromes' OR pdd* OR autism* OR autistic*) OR Autism Spectrum Disorder Mesh) AND (training'[Text Word] OR support*[Text Word] OR coaching[Text Word] OR counseling[Text Word] OR psychoeducational[Text Word] OR "psycho educational"[Text Word] OR "parent education and counseling"[Text Word] OR PEAC[Text Word] OR "parent education and behaviour management"[Text Word] OR "preschool autism communication trial"[Text Word] OR PACT[Text Word] OR "Integrated Employment Success Tool"[Text Word] OR "Preschool Autism Communication Therapy"[Text Word] OR communication[Text Word] OR tool*[Text

Word] OR "Self Efficacy"[Mesh] OR "Communication"[Mesh] OR ("Mentoring"[Mesh]) OR "Counseling"[Mesh]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR ((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))))

Pubmed 18/12/2019

#4 #1 OR #3

#3 (("Parenting"[Mesh] OR"Family"[Mesh:noexp] OR "Caregivers"[Mesh] OR "Educational Personnel"[Mesh] OR "Occupational Groups"[Mesh] OR "School Teachers"[Mesh] OR "Employment"[Mesh] OR "Recreation"[Mesh] OR "Police"[Mesh] OR "Transportation"[Mesh] OR "Employment, Supported"[Mesh] OR "Workplace"[Mesh] OR "Parent-Child Relations"[Mesh] OR "Parents"[Mesh] OR Famil*[Text Word] OR parent*[Text Word] OR caregiver*[Text Word] OR "care giver"[Text Word] OR "care givers"[Text Word] OR education*[Text Word] OR occupation*[Text Word] OR personnel*[Text Word] OR school*[Text Word] OR employer*[Text Word] OR recreation*[Text Word] OR transport*[Text Word] OR driver*[Text Word] OR police[Text Word] OR policeman[Text Word] OR policemen[Text Word] OR "work place"[Text Word] OR "work environment"[Text Word] OR "work places"[Text Word] OR "work environments"[Text Word] OR workplace*[Text Word] OR "Parent Child Relations"[Text Word] OR "Parent Child Relation"[Text Word]) AND (('pervasive development' OR 'pervasive developmental' OR asperger* OR 'kanner syndrome' OR 'kanner syndromes' OR pdd* OR autism* OR autistic*) OR Autism Spectrum Disorder Mesh) AND (training'[Text Word] OR support*[Text Word] OR coaching[Text Word] OR counseling[Text Word] OR psychoeducational[Text Word] OR "psycho educational"[Text Word] OR "parent education and counseling"[Text Word] OR PEAC[Text Word] OR "parent education and behaviour management"[Text Word] OR "preschool autism communication trial"[Text Word] OR PACT[Text Word] OR "Integrated Employment Success Tool"[Text Word] OR "Preschool Autism Communication Therapy"[Text Word] OR communication[Text Word] OR tool*[Text Word] OR "Self Efficacy"[Mesh] OR "Communication"[Mesh] OR ("Mentoring"[Mesh]) OR "Counseling"[Mesh])) AND ("systematic review" OR "systematic reviews" OR cochrane))

#1 (("Parenting"[Mesh] OR"Family"[Mesh:noexp] OR "Caregivers"[Mesh] OR "Educational Personnel"[Mesh] OR "Occupational Groups"[Mesh] OR "School Teachers"[Mesh] OR "Employment"[Mesh] OR "Recreation"[Mesh] OR "Police"[Mesh] OR "Transportation"[Mesh] OR "Employment, Supported"[Mesh] OR "Workplace"[Mesh] OR "Parent-Child Relations"[Mesh] OR "Parents"[Mesh] OR Famil*[Text Word] OR parent*[Text Word] OR caregiver*[Text Word] OR "care giver"[Text Word] OR "care

givers"[Text Word] OR education*[Text Word] OR occupation*[Text Word] OR personnel*[Text Word] OR school*[Text Word] OR employer*[Text Word] OR recreation*[Text Word] OR transport*[Text Word] OR driver*[Text Word] OR police[Text Word] OR policeman[Text Word] OR policemen[Text Word] OR "work place"[Text Word] OR "work environment"[Text Word] OR "work places"[Text Word] OR "work environments"[Text Word] OR workplace*[Text Word] OR "Parent Child Relations"[Text Word] OR "Parent Child Relation"[Text Word]) AND (('pervasive development' OR 'pervasive developmental' OR asperger* OR 'kanner syndrome' OR 'kanner syndromes' OR pdd* OR autism* OR autistic*) OR Autism Spectrum Disorder Mesh) AND (training'[Text Word] OR support*[Text Word] OR coaching[Text Word] OR counseling[Text Word] OR psychoeducational[Text Word] OR "psycho educational"[Text Word] OR "parent education and counseling"[Text Word] OR PEAC[Text Word] OR "parent education and behaviour management"[Text Word] OR "preschool autism communication trial"[Text Word] OR PACT[Text Word] OR "Integrated Employment Success Tool"[Text Word] OR "Preschool Autism Communication Therapy"[Text Word] OR communication[Text Word] OR tool*[Text Word] OR "Self Efficacy"[Mesh] OR "Communication"[Mesh] OR ("Mentoring"[Mesh]) OR "Counseling"[Mesh])) Filters: Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial

Embase 18/12/2019

#28 #25 AND #26 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

#27 #25 AND #26

#26 training:ti,ab OR support*:ti,ab OR coaching:ti,ab OR counseling:ti,ab OR psychoeducational:ti,ab OR 'psycho educational':ti,ab OR 'parent education and counseling':ti,ab OR peac:ti,ab OR 'parent education and behaviour management':ti,ab OR 'preschool autism communication trial':ti,ab OR pact:ti,ab OR 'integrated employment success tool':ti,ab OR 'preschool autism communication therapy':ti,ab OR communication:ti,ab OR tool*:ti,ab

#25 #21 AND #24

#24 #22 OR #23

#23 'autism'/exp

#22 'pervasive development' OR 'pervasive developmental' OR asperger* OR 'kanner syndrome' OR 'kanner syndromes' OR pdd* OR autism* OR autistic*

#21 #19 OR #20

#20 parent*:ti,ab OR caregiver*:ti,ab OR 'care giver':ti,ab OR 'care givers':ti,ab OR education:ti,ab OR occupation*:ti,ab OR personnel*:ti,ab OR school*:ti,ab OR employer*:ti,ab OR recreation*:ti,ab OR transport*:ti,ab OR driver*:ti,ab OR police:ti,ab OR policeman:ti,ab OR policemen:ti,ab OR 'work environment':ti,ab OR

'work environments':ti,ab OR workplace:ti,ab OR 'parent child relations':ti,ab OR 'parent child relation':ti,ab OR famil*:ti,ab OR 'work place':ti,ab

#19 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #18

#18 'child parent relation'/exp

#17 'traffic and transport'/exp

#16 'police'/exp

#15 'recreational therapy'/exp

#14 'employer'/exp

#13 'teacher'/exp

#12 'caregiver'/exp

#11 'parental behavior'/exp

#10 'family'/de

#9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8

#8 'pervasive developmental disorder not otherwise specified'/exp

#7 'asperger syndrome'/exp

#6 'autism'/de

#5 'pervasive development':ti,ab OR 'pervasive developmental':ti,ab

#4 asperger*:ti,ab

#3 'kanner syndrome':ti,ab OR 'kanner syndromes':ti,ab

#2 (pdd:ti,ab OR 'pdd nos':ti,ab OR asd:ti,ab) AND autism*:ti,ab

#1 autism*:ti,ab OR autistic*:ti,ab

Embase (2019 to Maggio 2023)

#1 'autism'/exp/mj

#2 ('aspergers disease' OR 'asperger disease' OR 'asperger diseases' OR 'asperger disorders' OR 'asperger disorder' OR 'aspergers disorder' OR 'asperger syndrome' OR 'aspergers syndrome' OR 'disorder, autistic' OR 'disorders, autistic' OR 'kanner syndrome' OR 'kanners syndrome' OR 'autism, infantile' OR 'infantile autism' OR 'autism, early infantile' OR 'early infantile autism' OR 'infantile autism, early' OR 'autism spectrum disorders' OR 'pervasive development' OR 'pervasive developmental' OR asperger* OR 'kanner syndromes' OR pdd OR 'pdd nos' OR asd OR autism* OR autistic* OR 'adhd'): ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'family'/de

#5 'parental behavior'/exp

#6 'caregiver'/exp

#7 'teacher'/exp

#8 'employer'/exp

#9 'recreational therapy'/exp

#10'police'/exp

#11'traffic and transport'/exp
#12'child parent relation'/exp
#13 OR (4-12)
#14 (parent* OR caregiver* OR 'care giver' OR 'care givers' OR education OR occupation* OR personnel* OR school* OR employer* OR recreation* OR transport* OR driver* OR police OR policeman OR policemen OR 'work environment' OR 'work environments' OR workplace OR 'parent child relations' OR 'parent child relation' OR famil* OR 'work place'): ti,ab
#15 #13 OR #14
#16 (training OR support* OR coaching OR counseling OR psychoeducational OR 'psycho educational' OR 'parent education and counseling' OR peac OR 'parent education and behaviour management' OR 'preschool autism communication trial' OR pact OR 'integrated employment success tool' OR 'preschool autism communication therapy' OR communication OR tool*):ti,ab
#17 #3 AND #15 AND #16 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Psycinfo 18/12/2019

(TIAB('pervasive development' OR 'pervasive developmental' OR asperger* OR 'kanner syndrome' OR 'kanner syndromes' OR pdd* OR autism* OR autistic*) OR MAINSUBJECT.EXACT("Autism Spectrum Disorders")) AND TIAB(Famil* OR parent* OR caregiver* OR "care giver" OR "care givers" OR education* OR occupation* OR personnel* OR school* OR employer* OR recreation* OR transport* OR driver* OR police OR policeman OR policemen OR "work place" OR "work environment" OR "work places" OR "work environments" OR workplace* OR "Parent Child Relations" OR "Parent Child Relation") AND TIAB(training' OR support* OR coaching OR counseling OR psychoeducational OR "psycho educational" OR "parent education and counseling" OR PEAC OR "parent education and behaviour management" OR "preschool autism communication trial" OR PACT OR "Integrated Employment Success Tool" OR "Preschool Autism Communication Therapy" OR communication OR tool*) AND ("meta analysis" OR ("systematic reviews") OR random*)

PsycInfo (2019 to Maggio 2023)

(TIAB('pervasive development' OR 'pervasive developmental' OR asperger* OR 'kanner syndrome' OR 'kanner syndromes' OR pdd* OR autism* OR autistic*) OR MAINSUBJECT.EXACT("Autism Spectrum Disorders")) AND TIAB(Famil* OR parent* OR caregiver* OR "care giver" OR "care givers" OR education* OR occupation* OR personnel* OR school* OR employer* OR recreation* OR transport* OR driver* OR police OR policeman OR policemen OR "work place" OR "work environment" OR "work places" OR "work environments" OR workplace* OR "Parent Child Relations" OR "Parent Child Relation") AND TIAB(training' OR support* OR coaching OR counseling OR psychoeducational OR "psycho educational" OR "parent education and counseling" OR PEAC OR "parent education and behaviour management" OR "preschool autism communication trial" OR PACT OR

"Integrated Employment Success Tool" OR "Preschool Autism Communication Therapy" OR communication OR tool*) AND ("meta analysis" OR ("systematic reviews") OR random*)

Processo di selezione degli studi di efficacia e sicurezza

Prisma flow diagram 2019

Update 2023

Previous studies
Identification of new studies via databases and registers
Identification of new studies via other methods
Identification
Screening
Included
Studies included in previous version of review
Records identified from database and registers (n =1701)
Records removed *before screening*:
Duplicate records removed (n =343)
Records identified from citation seraching (n = 14)
Records screened (n = 1358)
Records excluded for title and abstract (n = 1287)
Reports assessed for eligibility (n =71)
Reports excluded with reasons*(n=57)
Reports assessed for eligibility (n = 21)
Reports excluded with reasons* (n=17)
*Si veda la Tabella "Referenze escluse nel processo di aggiornamento"
New studies included in review (n = 18)
Total studies included in review (n = 4, 9, 31)

Tabella. Referenze escluse nel processo di aggiornamento

	Referenza			Motivo di esclusione
	Titolo	Anno	Autori	
	Coping Mechanism among Parents of Children with Autism Spectrum Disorder: A Review	2022	Al-Oran *et al.*	valutata come fonte di studi
	3.6 PARENT TRAINING FOR DISRUPTIVE BEHAVIORS IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER	2021	Bearss *et al.*	Wrong publication type
	Mindful Self-Care for Caregivers: A Proof of Concept Study Investigating a Model for Embedded Caregiver Support in a Pediatric Setting	2023	Bellone *et al.*	Wrong comparison or study design
	Effectiveness of a parent-mediated intervention for toddlers with autism spectrum disorder: Evidence from a large community implementation.	2022	Brian *et al.*	Wrong comparison or study design
	A systematic review of the use of acceptance and commitment therapy in supporting parents.	2021	Byrne *et al.*	valutata come fonte di studi
	Beyond intervention into daily life: A systematic review of generalisation following social communication interventions for young children with autism.	2020	Carruthers *et al.*	valutata come fonte di studi
	Effects of Parent-Implemented Interventions on Outcomes of Children with Autism: A Meta-Analysis.	2022	Cheng *et al.*	valutata come fonte di studi
	Parent-Mediated Interventions for Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis.	2021	Conrad *et al.*	valutata come fonte di studi
	Caregiver responsiveness as a mechanism to improve social communication in toddlers: Secondary analysis of a randomized controlled trial.	2022	Davis *et al.*	Wrong comparison or study design
	A randomized clinical trial of a virtual-training program for teaching applied-behavior-analysis skills to parents of children with autism spectrum disorder.	2020	Fisher *et al.*	Non esiti disponibili

	Impact in the quality of life of parents of children with chronic diseases using psychoeducational interventions – A systematic review with meta-analysis	2022	Garcia Rodrigues *et al.*	valutata come fonte di studi
	Efficacy of psychosocial interventions for Autism spectrum disorder: an umbrella review	2022	Gosling *et al.*	valutata come fonte di studi
	4.3 INITIAL EFFICACY OF A SHORT-TERM PARENT-MEDIATED INTERVENTION FOR CORE SOCIAL COMMUNICATION SKILLS: BABY JASPER	2020	Gulsrud *et al.*	wrong publication type
	The earlier the better: An RCT of treatment timing effects for toddlers on the autism spectrum.	2023	Guthrie et al.	Wrong comparison or study design
	4.4 A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF A DEVELOPMENTAL RECIPROCITY TREATMENT PROGRAM IN YOUNG CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER	2020	Hardan *et al.*	abstract senza dati disponbili
	The effects of parent-implemented language interventions on child linguistic outcomes: A meta-analysis	2020	Heidlage *et al.*	valutata come fonte di studi
	A systematic review of emotion regulation in parent-mediated interventions for autism spectrum disorder.	2022	Hendrix *et al.*	valutata come fonte di studi
	Mind the gap: an intervention to support caregivers with a new autism spectrum disorder diagnosis is feasible and acceptable.	2020	Iadarola *et al.*	Wrong comparison or study design
	Parental experience of parent-mediated intervention for children with ASD: A systematic review and qualitative evidence synthesis	2023	Jurek *et al.*	valutata come fonte di studi
	Efficacy of parent-mediated communication-focused treatment in toddlers with autism (PACT) delivered via videoconferencing: a randomised controlled trial study protocol.	2021	Jurek *et al.*	Protocollo
	Parent mediated intervention programmes for children and adolescents with neurodevelopmental disorders in South Asia: A systematic review.	2021	Koly *et al.*	valutata come fonte di studi
	Psychological interventions targeting mental health and the mother–child relationship in autism: Systematic review and meta-analysis	2023	Kulasinghe *et al.*	Valutata come fonte di studi

	Efficacy of psychological interventions for mothers of children with Autism Spectrum Disorder in improving the mother-child relationship and mental health	2020	Kulasinghe *et al.*	valutata come fonte di studi
	Parent-to-parent support among parents of children with autism: A review of the literature	2023	Lee *et al.*	valutata come fonte di studi
	Effectiveness of Online-Delivered Project ImPACT for Children With ASD and Their Parents: A Pilot Study During the COVID-19 Pandemic.	2022	Li *et al.*	Wrong study design or comparison
	Benefits and harms of interventions to improve anxiety, depression, and other mental health outcomes for autistic people: A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials.	2023	Linden *et al.*	valutata come fonte di studi
	Parent-mediated intervention delivered through telehealth for children with autism spectrum disorder	2021	Liu *et al.*	Protocollo
	A systematic review and meta-analysis of parent-mediated intervention for children and adolescents with autism spectrum disorder in mainland China, Hong Kong, and Taiwan.	2020	Liu *et al.*	valutata come fonte di studi
	Third-Generation Behavioural Therapies in the Context of Neurodevelopmental Problems and Intellectual Disabilities: A Randomised Clinical Trial with Parents	2023	Lobato *et al.*	Non esiti
	The efficacy of mindfulness-based therapy for anxiety, social skills, and aggressive behaviors in children and young people with Autism Spectrum Disorder: A systematic review.	2023	Loftus *et al.*	valutata come fonte di studi
	Implementing a Parent Education Intervention in Colombia: Assessing Parent Outcomes and Perceptions Across Delivery Modes	2021	Magaña *et al.*	Wrong comparison or study design
	The Effect of Acceptance and Commitment Therapy for Improving Psychological Well-Being in Parents of Individuals with Autism Spectrum Disorders: A Randomized Controlled Trial.	2021	Marino *et al.*	Wrong comparison or study design
	Content analysis of parent training programs for children with neurodisabilities and mental health or behavioral problems: a scoping review.	2023	McCrossin *et al.*	valutata come fonte di studi

	Efficacy of very early support programs for infants at increased likelihood of, or diagnosed with, autism: Systematic review and meta-analysis	2022	McGlade *et al.*	valutata come fonte di studi
	Positive contributions among parents of children on the autism spectrum: A Systematic review	2020	Meleady *et al.*	valutata come fonte di studi
	A systematic review of the effectiveness and efficacy of clinician-led psychological interventions for parents of children with ASD	2020	Merriman *et al.*	valutata come fonte di studi
	Non-pharmacological interventions for autism spectrum disorder in children: An overview of systematic reviews	2022	Meza *et al.*	valutata come fonte di studi
	Telehealth Interventions Aimed at Parents and Caregivers of Children Living in Rural Settings: A Systematic Review	2022	Moreno-Chaparro *et al.*	valutata come fonte di studi
	Cognitive-behavioral family therapy as psychoeducation for adolescents with high-functioning autism spectrum disorders: Aware and Care for my Autistic Traits (ACAT) program study protocol for a pragmatic multisite randomized controlled trial.	2020	Oshima *et al.*	protocollo
	A Systematic Review of Family-Mediated Social Communication Interventions for Young Children with Autism.	2022	Pacia *et al.*	valutata come fonte di studi
	Meta-analysis of RCTs of technology-assisted parent-mediated interventions for children with ASD	2022	Pi *et al.*	valutata come fonte di studi
	Parent-mediated interventions for school-age children with ASD: A meta-analysis	2021	Ratliff-Black *et al.*	valutata come fonte di studi
	Effects of the preschool-based family-involving dagis intervention program on children's energy balance-related behaviors and self-regulation skills: A clustered randomized controlled trial	2020	Ray *et al.*	Cluster non disponibili
	Are social robots ready yet to be used in care and therapy of autism spectrum disorder: A systematic review of randomized controlled trials	2021	Salimi *et al.*	valutata come fonte di studi
	Acceptability and feasibility of the World Health Organization's Caregiver Skills Training implemented in the Italian National Health System	2022	Salomone *et al.*	Wrong comparison or study design

	Using mindfulness to improve quality of life in caregivers of individuals with intellectual disabilities and autism spectrum disorder.	2020	Singh *et al.*	Esiti non disponibili
	Project ImPACT for Toddlers: Pilot outcomes of a community adaptation of an intervention for autism risk.	2020	Stahmer *et al.*	Wrong comparison or study design
	The Characteristics and Results of Parent Training Interventions in Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review.	2022	Tabatabaei *et al.*	valutata come fonte di studi
	Effects of an Interactive Web Training to Support Parents in Reducing Challenging Behaviors in Children with Autism	2021	Turgeon *et al.*	Non riporta misure disponibili
	Cooperative parent-mediated therapy for Italian preschool children with autism spectrum disorder: a randomized controlled trial.	2020	Valeri *et al.*	Wrong comparison or study design
	Evaluation on the effectiveness on the implementation of WHO caregiver skills training (CST) programme in Hong Kong: a randomised controlled trial protocol.	2022	Wong *et al.*	Protocollo
	A Pilot Study of Family-Based Exposure-Focused Treatment for Youth with Autism Spectrum Disorder and Anxiety. 2020	2020	Storch *et al.*	Wrong intervention
	Brief Report: Mindfulness Training for Chinese Adolescents with Autism Spectrum Disorder and Their Parents in Hong Kong	2020	Ho *et al.*	Wrong intervention
	Efficacy of parent-training programs for preschool children with autism spectrum disorder: A randomized controlled trial	2022	Ho *et al.*	Wrong comparison or study design
	REACH-ASD: a UK randomised controlled trial of a new post-diagnostic psycho-education and acceptance and commitment therapy programme against treatment-as-usual for improving the mental health and adjustment of caregivers of children recently diagnosed with autism spectrum disorder	2022	Leadbitter *et al.*	protocollo
	SAFE, a new therapeutic intervention for families of children with autism: a randomised controlled feasibility trial	2020	McKenzie *et al.*	Non dati estraibili
	The effectiveness of early parental coaching in the autism spectrum disorder.	2021	Malucelli *et al.*	No dati estraibili

	Extending caregiver training via telecommunication for ruralIcelandic children with autism	2019	Guðmundsdóttir *et al.*	Wrong comparison and study design
	Parent–child interaction therapy (PCIT) in young children with autism spectrum disorder	2019	Scudder *et al.*	Wrong comparison or study design
	Pre-emptive intervention versus treatment as usual for infants showing early be havioural risk signs of autism spectrum disorder: a single-blind, randomised controlled trial.	2019	Whitehouse *et al.*	Wrong population
	Effectiveness of the Stepping Stones Triple P group parenting program in reducing comorbid behavior	2020	Kasperzack *et al.*	Wrong comparison or study design
	A Dyadic Model of Stress, Coping, and Marital Satisfaction among Parents of Children with Autism.	2020	Brown *et al.*	Wrong comparison or study design
	Effect of the combination of Benson's relaxation technique and brief psychoeducational intervention on religious coping, sense of coherence, and quality of life of family caregivers.	2022	Mowla *et al.*	Wrong population
	Primary care physicians knowledge of autism and evidence-based interventions for autism: a systematic review	2019	McCormack *et al.*	Valutata come fonte di studi
	What are we targeting when we treat autism spectrum disorder? A systematic review of 406 clinical trials.	2020	Provenzani *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Randomized controlled trial of occupation performance coaching for families of children with autism spectrum disorder by means of telerehabilitation	2021	Jamali *et al.*	Wrong intervention
	Brief report: Preliminary outcomes of a peer counselling program for parents of children with autism in the South Asian community	2021	Mills *et al.*	Wrong study design
	Parent-implemented brief functional analysis and treatment with coaching via telehealth		Gerow *et al.*	Wrong study design
	A pilot study of family-based management of behavioral excesses in young Iranian children with autism spectrum disorder.	2020	Shiri *et al.*	WRONG STUDY DESIGN
	Parent Education and Training for autism spectrum disorders: Scoping the evidence	2020	Dawson-Squibb *et al.*	Valutata come fonte di studi

	Implementation and effectiveness of non-specialist mediated interventions for children with Autism Spectrum Disorder: A systematic review and meta-analysis.	2019	Naveed *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Group- Based Parent Training Interventions for Parents of Children with Autism Spectrum Disorders: A Literature Review	2019	O'donovan *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Effectiveness of the Stepping Stones Triple P group parenting program in reducing comorbid behavioral problems in children with autism	2020	Kasperzack *et al.*	No RCT

Evidence to Decision Framework_ interventi informativi e di psicoeducazione

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare trattamenti informativi e di psicoeducazione rivolti ai genitori/caregivers? Se si, quale?	
POPOLAZIONE:	bambini e adolescenti con ASD? Se si, quale
INTERVENTO:	trattamenti informativi e di psicoeducazione rivolti ai genitori/caregivers
CONFRONTO:	nessun intervento o treatment as usual
ESITI PRINCIPALI:	stress genitori; sintomi core (comunicazione interazione sociale); COMPORTAMENTO PROBLEMA; ritenzione in trattamento;
SETTING:	Ambulatoriale e Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Servizio Sanitario Nazionale
BACKGROUND:	Linee Guida ISS sulla diagnosi e trattamento di bambini ed adolescenti con ASD
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione):, Bellosio Cristina, Biasci Sandra, Buono Serafino, Cappa Corrado, Cordò Concetta, Di Tommaso Emanuela, Duff Clelia Maria, Massagli Angelo, Molteni Massimo, Nardocci Francesco, , Schünemann Holger, Tancredi Raffaella, , Venturini Lorella, Zuddas Alessandro, Felici Claudia. Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: nessuno. Membri assenti: Arduino Maurizio. Reali Laura, Valeri Giovanni Tutti i membri hanno approvato la formulazione del testo della raccomandazione sottoposta a consultazione pubblica, revisione esterna e la formulazione finale del testo della raccomandazione

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**GIUDIZI**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Si veda **Premessa** e **Interventi per i genitori** della sezione **INTERVENTI TERAPEUTICI RIABILITATIVI/ABILITATIVI** della Linea Guida	

Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Irrilevanti ● Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non lo so	Si veda l'**Appendice A**	
Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non lo so	Si veda l'**Appendice A**	
Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	La qualità delle prove è stata abbassata principalmente per imprecisione, dato il basso numero di partecipanti nei trial, per le modalità di conduzione relative alla cecità dei partecipanti e dei clinici/genitori e dei valutatori dell'esito (performance e detection bias) e all'incertezza nel selection bias. Inoltre, molti dati relativi agli effetti sugli esiti considerati provengono da un numero di studi limitato. Complessivamente la qualità delle prove è molto bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa) - Qualità della vita; Abilità adattive; Intenzionalità comunicativa; Funzionamento globale; Sintomi core (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi); Abilità di linguaggio; Attenzione condivisa; Abilità di linguaggio recettivo; Dis-regolazione emotiva (Irritabilità); Abilità di linguaggio espressivo.	
Valori C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente importante incertezza o variabilità ● Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità	Dalla ricerca di letteratura è stato incluso un solo studio (McConachie *et al.*, 2018) McConachie e collaboratori (2018), riporta i risultati di un progetto (il progetto MeASURe) che aveva come obiettivi: a) identificare ed esaminare gli strumenti utilizzati per la valutazione degli esiti in bambini con ASD; b) Identificare quali esiti sono importanti per i genitori di bambini con ASD per il monitoraggio dei progressi nel tempo. Una delle fasi del progetto prevedeva una revisione della letteratura qualitativa per identificare quali esiti sono importanti per i genitori di bambini con ASD per il monitoraggio dei progressi nel tempo, tramite le banche dati MEDLINE, CINAHL e PsycINFO (fino a Dicembre 2012). Sono stati inclusi sette studi, con una qualità degli studi bassa (scarsa informazione sulla selezione dei partecipanti, i metodi di raccolta e le analisi dei dati). Riguardo le aspettative dei genitori è stato evidenziato l'importanza dei processi di interazione con i professionisti e l'utilità delle informazioni dalle valutazioni. I genitori si aspettavano che i professionisti fornissero loro informazioni e letteratura scientifica; un maggiore coinvolgimento nei processi decisionali; e formazione per erogare terapie a casa. Due studi (Auert *et al.*, 2012, Braiden *et al.*, 2010) hanno riferito che i genitori "desideravano informazioni pertinenti e applicabili al proprio figlio per aiutarlo a comprendere e dare un senso alla presentazione del proprio figlio". **Bibliografia** • Auert EJ, Trembath D, Arciuli J, Thomas D. Parents' expectations, awareness, and experiences of accessing evidence-based speech-language pathology services for their children with autism. *Int J Speech Lang Pathol*. 2012 Apr;14(2):109-18 • Braiden HJ, Bothwell J, Duffy J. Parents' Experience of the Diagnostic Process for Autistic Spectrum Disorders. Child Care in Practice. 1 ottobre 2010;16(4):377–89 • McConachie H, Livingstone N, Morris C, Beresford B, Le Couteur A, Gringras P, Garland D, Jones G, Macdonald G, Williams K, Parr JR. Parents Suggest Which Indicators of Progress and Outcomes Should be Measured in Young Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018 Apr;48(4):1041-1051	

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so	Per i dettagli sugli effetti si veda il testo della Linea Guida	

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Costi molto elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ● Non so	Si veda il report di analisi economica	The cost for the interventions that evaluated information were considered not applicable to the Italian context because the interventions were different etc (use verbale)

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso	Si veda il report di analisi economica	

Costo efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ●Nessuno studio incluso	Si veda il report di analisi economica	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ● Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non lo so	La valutazione effettuata con l'aggiornamento non ha individuato ulteriori informazioni rispetto a quelle già reperite con la ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase PsycINFO, e CENTRAL dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 25 dicembre 2019, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 3839 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Al termine del processo di selezione nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'equità.	Un intervento appropriato aumenterebbe l'equità. I costi dovrebbero essere accettabili, anche se non sono esattamente noti. Il costo non dovrebbe essere molto superiore a quello degli altri due interventi.

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si	La valutazione effettuata con l'aggiornamento non ha individuato ulteriori informazioni rispetto a quelle già reperite con la ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase PsycINFO, e CENTRAL dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 25 dicembre 2019,	

○ Varia ○ Non lo so	senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 3839 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Al termine del processo di selezione nessuno studio è stato incluso. Informazioni sull'accettabilità degli interventi di tipo informativo e psicoeducativo sono state reperite in due RCT identificati per la valutazione di efficacia e sicurezza (Connolly *et al.*, 2015; Kuravackel *et al.*, 2018). Lo studio di Connolly e collaboratori (Connolly *et al.*, 2015) descrive un intervento e implementato tramite web, con l'obiettivo di aumentare le conoscenze dei genitori sui trattamenti disponibili basati su prove di efficacia per meglio pianificare il percorso educativo/terapeutico del figlio. Lo studio di Kuravackel 2018 (Kuravackel *et al.*, 2018) descrive un intervento (programma C-Hope) volto ad aumentare le conoscenze su ASD e terapie disponibili basate su prove di efficacia sia per il bambino che per la gestione dello stress dei genitori. **Soddisfazione dei genitori con l'intervento** Tutti i due gli studi hanno valutato il grado di soddisfazione dei genitori dopo l'implementazione dell'intervento. Connolly e collaboratori (Connoly *et al.*, 2015), attraverso un questionario di 7 domande con una scala a 5 punti (1 = Per niente vero; 5 = molto vero), ha valutato il grado di soddisfazione nei genitori del gruppo di intervento. Le domande riguardavano problemi tecnici durante l'utilizzo della formazione basata sul Web, l'esperienza complessiva di formazione, l'acquisizione di conoscenze, il contenuto della formazione e la probabilità di raccomandare il programma di formazione ad altri. Il questionario include anche diverse domande aperte, per consentire ai partecipanti di espandere le proprie risposte durante le domande chiuse. Tutti i partecipanti hanno risposto al questionario (n = 7), sei partecipanti (85,8%) hanno riferito che la formazione era stata "efficace" o "molto efficace". Tutti i partecipanti hanno riferito che la loro abilità nell'utilizzare le informazioni variava da "media" a "avanzata". Quando è stato chiesto se preferissero la formazione basata sul web rispetto alla formazione di persona, le risposte sono state miste e la maggior parte dei partecipanti ha indicato una preferenza (leggera preferenza) per la formazione basata sul web (57,1%), mentre altri hanno riportato una preferenza (lieve o forte) per la formazione di persona (42,9%). Kuravackel e collaboratori (Kuravackel *et al.*, 2018), hanno valutato la soddisfazione dei genitori cha hanno partecipato ai due gruppi di intervento C-Hope (FF = faccia a faccia; TH = teleassistenza) utilizzando un questionario con una scala di 4 punti (da 1 = fortemente in disaccordo, a 4 = fortemente d'accordo) (Ruble *et al.*, 2010). Il questionario è stato completato dai genitori dopo ogni sessione e sono stati calcolati i punteggi medi per ciascun gruppo di trattamento. Esempi di alcune domande erano: "Mi sono sentito coinvolto durante la sessione e in grado di esprimere le mie opinioni"; "Le capacità comunicative	

	del terapeuta erano efficaci"; "Il terapeuta era ben informato sull'autismo". In generale, i genitori erano molto soddisfatti con i due approcci di intervento C-Hope: FF (M = 3,7, SD = 0,27) e TH (M = 3,7, SD = 0,21), questi risultati non hanno mostrato differenze nelle valutazioni di soddisfazione tra le due condizioni, t [(14]) = 0,00, p = .99. **Bibliografia** • Connolly SC. Web-based training in behavioral interventions: Examining knowledge and empowerment in parents of children with autism spectrum disorder (dissertation on the internet). Muncie, Indiana: Ball State University; 2015. Disponibile all'indirizzo: https://cardinalscholar.bsu.edu/bitstream/handle/123456789/199818/ConnollyS_2015-3_BODY.pdf?sequence=1&isAllowed=y • Kuravackel GM, Ruble LA, Reese RJ, Ables AP, Rodgers AD, Toland MD. COMPASS for Hope: Evaluating the Effectiveness of a Parent Training and Support Program for Children with ASD. *J Autism Dev Disord*. 2018 Feb;48(2):404-416	

Fattibilità

E' fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non lo so	La valutazione effettuata con l'aggiornamento non ha individuato ulteriori informazioni rispetto a quelle già reperite con la ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase PsycINFO, e CENTRAL dalla data della creazione delle rispettive anche dati fino al 25 dicembre 2019, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 3839 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Alla fine del processo di selezione sono stati individuati due RCT, già inclusi per la valutazione di efficacia e sicurezza (Kuravackel *et al.*, 2018; Magaña *et al.*, 2019) che valutavano anche la fattibilità degli interventi di tipo educativo/informativo attraverso l'integrità dell'implementazione (*fidelity*). Nello studio di Kuravackel e collaboratori (Kuravackel *et al.*, 2018), i genitori hanno completato una lista di domande dopo ogni sessione e hanno approvato le attività completate da un elenco di attività previste per quella sessione. Con una scala di risposte da 0 a 100, la *fidelity* è stata valutata dell'80% per entrambe le condizioni (FF e TH), indicando che il trattamento poteva essere attuato in modo affidabile nelle diverse modalità. Lo studio di Magana e collaboratori (Magaña *et al.*, 2019) ha valutato un intervento di tipo educativo/informativo rivolto alle famiglie latino-americane residenti in USA, realizzato al domicilio da un operatore sanitario della comunità latino-americana	

	(*promotora*). L'obiettivo dell'intervento era di fornire informazioni sui disturbi dello spettro autistico e sui trattamenti disponibili basati su prove di efficacia. Alla fine di ogni sessione, l'operatore sanitario completava il questionario per indicare se l'intervento era stato implementato integramente. Inoltre, un altro operatore sanitario osservava due sessioni per ogni diade promotora/partecipante e rispondeva alle domande di *fidelity* del questionario. Sia la *fidelity* auto-valutata che quella osservata dall'osservatore sono risultate essere superiori al 90%. **Bibliografia** • Kuravackel GM, Ruble LA, Reese RJ, Ables AP, Rodgers AD, Toland MD. COMPASS for Hope: Evaluating the Effectiveness of a Parent Training and Support Program for Children with ASD. *J Autism Dev Disord*. 2018 Feb;48(2):404-416 • Magaña S, Lopez K, Salkas K, Iland E, Morales MA, Garcia Torres M, Zeng W, Machalicek W. A Randomized Waitlist-Control Group Study of a Culturally Tailored Parent Education Intervention for Latino Parents of Children with ASD. *J Autism Dev Disord*. 2020 Jan;50(1):250-262	

Riassunto dei giudizi_interventi informativi e di psicoeducazione

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	**Piccoli**	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	**Irrilevanti**		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	**Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità**	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	**Non so**
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	**Nessuno studio incluso**
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	**Probabilmente aumenta l'equità**	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto	**Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento**	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

Appendice A_ interventi informativi e di psicoeducazione

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con AS USUAL	Rischio con CAREGIVER INFORMATIVI E PSICOEDUCAZIONE			
stress genitori follow up: medio 46 settimane	-	SMD **0.39 maggiore** (0.01 inferiore a 0.79 maggiore)	-	101 (2 RCT)[1,2]	⊕⊕◯◯ Bassa[a,b]
sintomi core (comunicazione interazione sociale) follow up: 16 settimane	-	SMD **0.35 maggiore** (0.06 inferiore a 0.75 maggiore)	-	96 (1 RCT)[3]	⊕◯◯◯ Molto bassa[c,d]
sintomi core (comunicazione interazione sociale) follow up: 8 mesi	-	SMD **0.99 inferiore** (1.43 inferiore a 0.56 inferiore)	-	93 (1 RCT)[4]	⊕◯◯◯ Molto bassa[c,d]
COMPORTAMENTO PROBLEMA follow up: medio 44 settimane	-	SMD **0.35 maggiore** (0.07 maggiore a 0.63 maggiore)	-	127 (2 RCT)[1,3]	⊕⊕◯◯ Bassa[a,b]
COMPORTAMENTO PROBLEMA follow up: 8 mesi	-	SMD **1.27 maggiore** (0.82 maggiore a 1.72 maggiore)	-	93 (1 RCT)[4]	⊕⊕◯◯ Bassa[b,c]
ritenzione in trattamento follow up: medio 44 settimane	91 per 100	88 per 100 (77 a 90)	RR 0.94 (0.85 a 0.98)	321 (4 RCT)[1,2,3,4]	⊕⊕⊕◯ Moderata[c]

* **Il rischio nel gruppo di intervento** (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e **sull'effetto relativo** dell'intervento (e il suo IC al 95 %).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE Working Group
Qualità Alta: Siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato
Qualità Moderata: Siamo moderatamente fiduciosi nella stima effetto: l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso
Qualità Bassa: la nostra fiducia nella stima effetto è limitata: l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato
Qualità Molto Bassa : Abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto: l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Spiegazioni

a. alto rischio di perfoemance e detection bias
b. meno di 400 soggetti
c. alto rischio di performance, detection e attrition bias
d. meno di 100 soggetti

Bibliografia

1. Kuravackel GM, Ruble LA, Reese RJ, Ables AP, Rodgers AD, Toland MD. COMPASS for Hope: Evaluating the Effectiveness of a Parent Training and Support Program for Children with ASD. *J Autism Dev Disord*. 2018 Feb;48(2):404-416
2. Tonge B, Brereton A, Kiomall M, Mackinnon A, King N, Rinehart N. Effects on parental mental health of an education and skills training program for parents of young children with autism: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 May;45(5):561-569
3. Magaña S, Lopez K, Salkas K, Iland E, Morales MA, Garcia Torres M, Zeng W, Machalicek W. A Randomized Waitlist-Control Group Study of a Culturally Tailored Parent Education Intervention for Latino Parents of Children with ASD. *J Autism Dev Disord*. 2020 Jan;50(1):250-262
4. Zeng W, Magaña S, Lopez K, Xu Y, Marroquín JM. Revisiting an RCT study of a parent education program for Latinx parents in the United States: Are treatment effects maintained over time? *Autism*. 2022 Feb;26(2):499-512

Evidence to Decision Framework _interventi di supporto e di sostegno

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare trattamenti di supporto e di sostegno con i genitori/caregivers? Se si, quale?	
POPOLAZIONE:	bambini e adolescenti con ASD? Se si, quale
INTERVENTO:	trattamenti di supporto e di sostegnoi con i genitori/caregivers
CONFRONTO:	nessun intervento o treatment as usual
ESITI PRINCIPALI:	stress genitori; qualità della vita SF 36-SF; qualità della vita -SF 36-GH; qualità della vita -SF 36-VT; qualità della vita -SF 36-RE; qualità della vita -SF 36-MH; funzionamento globale; ritenzione in trattamento;
SETTING:	Ambulatoriale e Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Servizio Sanitario Nazionale
BACKGROUND:	Linee Guida ISS sulla diagnosi e trattamento di bambini ed adolescenti con ASD
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Bellosio Cristina, Biasci Sandra, Buono Serafino, Cappa Corrado, Cordò Concetta, Di Tommaso Emanuela, Duff Clelia Maria, Massagli Angelo, Molteni Massimo, Nardocci Francesco, , Schünemann Holger, Tancredi Raffaella, , Venturini Lorella, Zuddas Alessandro, Felici Claudia. Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: nessuno. Membri assenti: Arduino Maurizio. Reali Laura, Valeri Giovanni Tutti i membri hanno approvato la formulazione del testo della raccomandazione sottoposta a consultazione pubblica, revisione esterna e la formulazione finale del testo della raccomandazione

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Si veda **Premessa** e **Interventi per i genitori** della sezione **INTERVENTI TERAPEUTICI RIABILITATIVI/ABILITATIVI** della Linea Guida	

Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Irrilevanti ● Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non lo so	Si veda **Appendice A**	
Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non lo so	Si veda **Appendice A**	
Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	La qualità delle prove è stata abbassata principalmente per imprecisione, dato il basso numero di partecipanti nei trial, per le modalità di conduzione relative alla cecità dei partecipanti e dei clinici/genitori e dei valutatori dell'esito (performance e detection bias) e all'incertezza nel selection bias. Inoltre, molti dati relativi agli effetti sugli esiti considerati provengono da un numero di studi limitato. Complessivamente la qualità delle prove è molto bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa	
Valori C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente importante incertezza o variabilità ● Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità	Dalla ricerca di letteratura sono stati inclusi due studi (Bekhet, 2017; McConachie *et al.*, 2015). Lo studio di McConachie e collaboratori (McConachie *et al.*, 2018), riporta i risultati di un progetto (il progetto MeASURe) che aveva come obiettivi: a) identificare ed esaminare gli strumenti utilizzati per la valutazione degli esiti in bambini con ASD; b) identificare quali esiti sono importanti per i genitori di bambini con ASD per il monitoraggio dei progressi nel tempo. Una delle fasi del progetto prevedeva una revisione della letteratura qualitativa per identificare quali esiti sono importanti per i genitori di bambini con ASD per il monitoraggio dei progressi nel tempo, tramite le banche dati MEDLINE, CINAHL e PsycINFO (fino a Dicembre 2012). Sono stati inclusi sette studi, con una qualità degli studi bassa (scarsa informazione sulla selezione dei partecipanti, i metodi di raccolta e le analisi dei dati). Riguardo le aspettative dei genitori è stato evidenziato l'importanza dei processi di interazione con i professionisti e l'utilità delle informazioni dalle valutazioni. I genitori si aspettavano che i professionisti fornissero loro informazioni e letteratura scientifica; un maggiore coinvolgimento nei processi decisionali; e formazione per erogare terapie a casa. Due studi (Auert *et al.*, 2012, Braiden *et al.*, 2010) hanno riferito che i genitori "desideravano informazioni pertinenti e applicabili al proprio figlio per aiutarlo a comprendere e dare un senso alla presentazione del proprio figlio". Lo studio di Bekhet (Bekhet, 2017) valuta l'accettabilità, fattibilità e necessità di un intervento psicoeducativo sul pensiero positivo (Positive Thinking training -PTT) per i genitori/caregiver di persone con ASD. Alla fine dello studio è stato chiesto ai partecipanti del gruppo di intervento (PTT group) la percezione da parte dei caregiver della necessità del PTT. Dei 28 partecipanti che hanno completato il PTT, l'82% ha riferito di aver sentito il bisogno di PTT (n = 23) e l'89% ha ritenuto che sia necessario il PTT per altri genitori/caregiver di persone con ASD. **Bibliografia** • Bekhet AK. Online Positive Thinking Training Intervention for Caregivers of Individuals with ASD: Necessity, Acceptability and Feasibility. *Issues Ment Health Nurs*. 2017 May;38(5):443-448 • McConachie H, Livingstone N, Morris C, Beresford B, Le Couteur A, Gringras P, Garland D, Jones G, Macdonald G, Williams K, Parr JR. Parents Suggest Which Indicators of Progress and Outcomes Should be Measured in Young Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018 Apr;48(4):1041-1051	
Bilancio degli effetti		

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ E' in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so	Per i dettagli sugli effetti si veda il testo della Linea Guida	
Risorse necessarie Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Costi molto elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non so	vedi Report di analisi economica	
Qualità delle prove relative alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	vedi Report di analisi economica	
Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○Nessuno studio incluso	vedi Report di analisi economica	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ● Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non lo so	La valutazione effettuata con l'aggiornamento non ha individuato ulteriori informazioni rispetto a quelle già reperite con la ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase PsycINFO, e CENTRAL dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 25 dicembre 2019, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 3839 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Al termine del processo di selezione nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'equità.	

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non lo so	La valutazione effettuata con l'aggiornamento non ha individuato ulteriori informazioni rispetto a quelle già reperite con la ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase PsycINFO, e CENTRAL dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 25 dicembre 2019, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 3839 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Al termine del processo di selezione sono stati inclusi 3 studi (Bekhet, 2017; Benn *et al.*, 2012; Feinberg *et*	

	al., 2014), alcuni già considerati per la valutazione di efficacia e sicurezza. Lo studio di Benn e collaboratori (Benn *et al.*, 2012), valuta l'efficacia di un programma Mindfulness (MT) per ridurre lo stress rivolto a genitori ed educatori che riporta anche informazioni sull'accettabilità. Il programma aveva una durata di 5 settimane, con due sessioni alla settimana. Per valutare la accettabilità del programma, gli autori hanno misurato i tassi di completamento del programma, la partecipazione alle sessioni MT e riportato stime della frequenza di compiti a casa. Hanno anche esaminato le risposte dei partecipanti a domande aperte sulle valutazioni delle singole sessioni e valutazioni sulla qualità generale degli istruttori alla conclusione del programma. Un totale di 70 partecipanti sono stati randomizzati e 52 partecipanti hanno completato l'intervento, con 19 educatori e 11 genitori nel gruppo di intervento. Tutti hanno partecipato alla maggior parte delle sessioni (M = 9,9 sessioni, range 7–11 sessioni). I partecipanti hanno indicato alti livelli di soddisfazione per il programma, in termini di qualità dell'istruzione, contenuto e struttura. Tutti i partecipanti hanno riferito che raccomanderebbero l'intervento ai loro pari e hanno giudicato la qualità delle istruzioni ricevute con punteggi medi tra 4 e 5 su una scala a 5 punti. Oltre l'80% dei partecipanti ha ritenuto che la lunghezza complessiva del programma della MT fosse appropriata. Lo studio di Feinberg e collaboratori (Feinberg *et al.*, 2014) valuta se un breve intervento cognitivo comportamentale e di educazione alla risoluzione dei problemi (PSE), diminuisce lo stress genitoriale e i sintomi depressivi materni durante il periodo immediatamente successivo alla diagnosi di ASD da parte del bambino. Delle 328 sessioni di PSE che sono state tenute, le madri hanno utilizzato le sessioni per affrontare questioni riguardanti i bambini (38%), i problemi personali materni (21%) e la gestione del tempo e della famiglia (15%). Quasi tutte le madri (90%) hanno riferito di aver continuato a utilizzare le competenze acquisite attraverso il PSE per affrontare i problemi quasi settimanalmente. Lo studio di Bekhet (Bekhet, 2017), valuta l'accettabilità di un intervento psicoeducativo sul pensiero positivo (Positive Thinking training -PTT) per i genitori/caregiver di persone con ASD. L'accettabilità dell'intervento è stata valutata chiedendo ai partecipanti del gruppo di intervento (PTT group) di descrivere quale parte o parti dell'intervento erano più e meno interessanti e se ritenevano che il contenuto dell'intervento fosse appropriato per loro. Un totale di 14 dei 28 partecipanti hanno dichiarato che l'intero intervento PTT era interessante. Nove partecipanti hanno indicato che la	

	strategia di trasformare i pensieri negativi in pensieri positivi è stata la più interessante. Tre hanno indicato che gli "esempi concreti specifici e i diversi suggerimenti e riferimenti alla vita reale sono stati i più interessanti". Un partecipante ha indicato che le strategie di dividere i problemi in parti più piccole, erano le più interessanti. D'altra parte, due partecipanti hanno indicato che la prima settimana è stata "un po' lenta" ed è stata la meno interessante. Tre partecipanti hanno indicato che le tecniche di rilassamento erano le meno interessanti, mentre altre quattro partecipanti hanno indicato che le tecniche di rilassamento erano le più interessanti. **Bibliografia** • Bekhet AK. Online Positive Thinking Training Intervention for Caregivers of Individuals with ASD: Necessity, Acceptability and Feasibility. *Issues Ment Health Nurs*. 2017 May;38(5):443-448. • Benn R, Akiva T, Arel S, Roeser RW. Mindfulness training effects for parents and educators of children with special needs. *Dev Psychol*. 2012 Sep;48(5):1476-87 • Feinberg E, Augustyn M, Fitzgerald E, Sandler J, Ferreira-Cesar Suarez Z, Chen N, Cabral H, Beardslee W, Silverstein M. Improving maternal mental health after a child's diagnosis of autism spectrum disorder: results from a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2014 Jan;168(1):40-6	

Fattibilità

E' fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non lo so	La valutazione effettuata con l'aggiornamento non ha individuato ulteriori informazioni rispetto a quelle già reperite con la ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase PsycINFO, e CENTRAL dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 25 dicembre 2019, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 3839 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 8 studi. Di questi nessuno studio è stato incluso. Abbiamo inoltre cercato informazioni sull'equità nei 6 studi inclusi per la valutazione di efficacia e sicurezza. Di questi contenevano informazioni sulla fattibilità solo 3 studi (Benn *et al.*, 2012; Feinberg *et al.*, 2014; Bekhet, 2017). Sono stati individuati i tre RCT che valutavano la fattibilità degli interventi di tipo psicoeducativo (Benn *et al.*, 2012;	

	Feinberg *et al.*, 2014; Bekhet, 2017), di cui due studi la valutano attraverso l'integrità dell'implementazione (*fidelity*) (Benn *et al.*, 2012; Feinberg *et al.*, 2014). Lo studio di Bekhet e collaboratori (Bekhet, 2017), valuta la fattibilità di un intervento psicoeducativo sul pensiero positivo (Positive Thinking training - PTT) per i genitori/caregiver di persone con ASD. La fattibilità dell'intervento è stata valutata chiedendo ai partecipanti del gruppo di intervento (PTT group) di descrivere quale parte o parti dell'intervento erano più facili, quale era la più impegnativa e se ritenevano che la durata delle sessioni online fosse appropriata. Undici dei 28 partecipanti (39%) hanno affermato che ascoltare la voce fuoricampo del PowerPoint e la visualizzazione è stata la parte più semplice dell'intervento. Un partecipante ha affermato che gli piaceva che l'intervento fosse suddiviso in parti più piccole "Il fatto che l'informazione fosse suddivisa in parti piccole; lo ha reso fattibile. Trovare più di 1 ora può essere difficile, ma trovare 5-7 minuti non è stato affatto difficile: mi ha permesso di superare i vari video ottenibili (e qualcosa) di cui mi sentivo bene piuttosto che sentirmi male per aver accettato qualcosa e poi non esserlo in grado di seguire". Tre partecipanti hanno affermato che la parte più difficile è stata trovare del tempo. Le opinioni dei partecipanti riguardo alla parte più impegnativa e più semplice dell'intervento variavano. Mentre quattro partecipanti hanno affermato che la strategia di "suddivisione dei problemi in parti più piccole" era la più semplice, altre due partecipanti hanno affermato che questa strategia era la più impegnativa. Sette dei 28 partecipanti hanno affermato che ricordare di usarli come una routine di tutti i giorni è stato il più impegnativo. **Bibliografia** • Bekhet AK. Online Positive Thinking Training Intervention for Caregivers of Individuals with ASD: Necessity, Acceptability and Feasibility. *Issues Ment Health Nurs*. 2017 May;38(5):443-448 • Benn R, Akiva T, Arel S, Roeser RW. Mindfulness training effects for parents and educators of children with special needs. *Dev Psychol*. 2012 Sep;48(5):1476-87 • Feinberg E, Augustyn M, Fitzgerald E, Sandler J, Ferreira-Cesar Suarez Z, Chen N, Cabral H, Beardslee W, Silverstein M. Improving maternal mental health after a child's diagnosis of autism spectrum disorder: results from a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2014 Jan;168(1):40-6	

Riassunto dei giudizi _interventi di supporto e di sostegno

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	**Piccoli**	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	**Irrilevanti**		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	**Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità**	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	**Costi moderati**	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	**Probabilmente aumenta l'equità**	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto	**Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento**	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

Appendice A_ interventi di supporto e sostegno

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	Rischio con trattamenti psicoeducativi con i genitori/caregivers			
stress genitori follow up: medio 8.25 settimane	La media stress genitori era **0**	SMD **1.15 maggiore** (0.53 maggiore a 1.78 maggiore)	-	605 (9 RCT)[1,2,3,4,6,7,8,9]	⊕⊕◯◯ BASSA[a,b]
qualità della vita SF 36-SF follow up: medio 8 settimane	La media qualità della vita SF 36-SF era **0**	SMD **0.42 maggiore** (0.04 inferiore a 0.89 maggiore)	-	72 (1 RCT)[5]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[c,d,e]
qualità della vita -SF 36-GH follow up: medio 8 settimane	La media qualità della vita -SF 36-GH era **0**	SMD **0.1 maggiore** (0.36 inferiore a 0.56 maggiore)	-	72 (1 RCT)[5]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[c,d,e]
qualità della vita -SF 36-VT follow up: medio 8 settimane	La media qualità della vita -SF 36-VT era **0**	SMD **0.17 maggiore** (0.3 inferiore a 0.63 maggiore)	-	72 (1 RCT)[5]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[c,d,e]
qualità della vita -SF 36-RE follow up: medio 8 settimane	La media qualità della vita -SF 36-RE era **0**	SMD **0.31 maggiore** (0.16 inferiore a 0.77 maggiore)	-	72 (1 RCT)[5]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[c,d,e]
qualità della vita -SF 36-MH follow up: medio 8 settimane	La media qualità della vita -SF 36-MH era **0**	SMD **0.07 maggiore** (0.4 inferiore a 0.53 maggiore)	-	72 (1 RCT)[5]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[c,d,e]
funzionamento globale follow up: Not Reported	La media funzionamento globale era **0**	SMD **1.15 maggiore** (0.61 maggiore a 1.69 maggiore)	-	62 (1 RCT)[4]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[c,d,e]
ritenzione in trattamento follow up: medio 8.33 settimane	Popolazione in studio		**RR 1.00** (0.87 a 1.15)	331 (4 RCT)[1,2,4,5]	⊕⊕◯◯ BASSA[a,f]
	892 per 1.000	**892 per 1.000** (776 a 1.000)			

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	Rischio con trattamenti psicoeducativi con i genitori/caregivers			
Sintomi core (interazione/comunicazione sociale) follow up: medio 8.5 settimane	La media funzionamento globale era 0	SMD 0.62 inferiore (1.31 inferiore a 0.46 maggiore)	-	34 (1 RCT)[8]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[c,d]
Sintomi core (interessi/comportamenti ristretti e ripetitivi) follow up: 8 settimane	La media funzionamento globale era 0	SMD 0.53 inferiore (1.21 inferiore a 0.16 maggiore)	-	34 (1 RCT)[8]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[c,d]

* **Il rischio nel gruppo di intervento** (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e **sull'effetto relativo** dell'intervento (e il suo IC al 95 %).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE Working Group
Qualità Alta: Siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato
Qualità Moderata: Siamo moderatamente fiduciosi nella stima effetto: l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso
Qualità Bassa: la nostra fiducia nella stima effetto è limitata: l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato
Qualità Molto Bassa : Abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto: l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Spiegazioni

a. Alto rischio di performance e detection bias in tutti gli studi. Alto rischio di attrition bias in alcuni studi. Rischio di bias non chiaro per alcuni domini
b. I^2 = 90%
c. Alto rischio di performance e detection bias
d. non applicabile
e. meno di 100 soggetti
f. I^2=78%

Bibliografia

1. Benn R, Akiva T, Arel S, Roeser RW. Mindfulness training effects for parents and educators of children with special needs. *Dev Psychol*. 2012 Sep;48(5):1476-87

2. Feinberg E, Augustyn M, Fitzgerald E, Sandler J, Ferreira-Cesar Suarez Z, Chen N, Cabral H, Beardslee W, Silverstein M. Improving maternal mental health after a child's diagnosis of autism spectrum disorder: results from a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2014 Jan;168(1):40-6
3. Hajiabolhasani-Nargani Z, Najafi M, Mehrabi T. Effect of mobile parenting skills education on anxiety of the mothers with autistic children. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2016 Nov-Dec;21(6):572-576
4. Hemdi A, Daley D. The Effectiveness of a Psychoeducation Intervention delivered via WhatsApp for mothers of children with Autism Spectrum Disorder (ASD) in the Kingdom of Saudi Arabia: A randomized controlled trial. *Child Care Health Dev*. 2017 Nov;43(6):933-941
5. Suzuki M, Yamada A, Watanabe N, Akechi T, Katsuki F, Nishiyama T, Imaeda M, Miyachi T, Otaki K, Mitsuda Y, Ota A, Furukawa TA. A failure to confirm the effectiveness of a brief group psychoeducational program for mothers of children with high-functioning pervasive developmental disorders: a randomized controlled pilot trial. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014 Jun 30;10:1141-53
6. Qi A, Wang F, Cao T. Effect of Psychological Counseling Based on Problem Management Plus on Social Anxiety in Parents of Children with Autism Spectrum Disorder. *Iran J Public Health*. 2023 Feb;52(2):325-333
7. Kuhlthau KA, Luberto CM, Traeger L, Millstein RA, Perez GK, Lindly OJ, Chad-Friedman E, Proszynski J, Park ER. A Virtual Resiliency Intervention for Parents of Children with Autism: A Randomized Pilot Trial. *J Autism Dev Disord*. 2020 Jul;50(7):2513-2526
8. Schwartzman JM, Millan ME, Uljarevic M, Gengoux GW. Resilience Intervention for Parents of Children with Autism: Findings from a Randomized Controlled Trial of the AMOR Method. *J Autism Dev Disord*. 2022 Feb;52(2):738-757
9. Onyishi CN, Sefotho MM, Victor-Aibodion V. Psychological distress among parents of children with autism spectrum disorders: A randomized control trial of cognitive behavioural therapy. *Research in Autism Spectrum Disorders* 100 (2023) 102070

Evidence to Decision Framework_ interventi di training

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare trattamenti di training rivolti ai genitori/caregivers vs. non utilizzare trattamenti di training rivolti ai genitori/caregivers? Se si, quale?	
POPOLAZIONE:	bambini e adolescenti con ASD? Se si, quale
INTERVENTO:	trattamenti di training rivolti ai genitori/caregivers
CONFRONTO:	nessun intervento o treatment as usual
ESITI PRINCIPALI:	STRESS GENITORI; abilità adattive; SINTOMI CORE(COMUNICAZIONE INTERAZIONE SOCIALE) ; intenzionalità comunicativa; funzionamento globale; funzionamento globale CGI-I; sintomi core(comportamenti ristretti attività ripetitive); attenzione condivisa; irritabilità; ABILITA' LINGUAGGIO RICETTIVO ; ABILITA' LINGUAGGIO ESPRESSIVO ; COMPORTAMENTO PROBLEMA ; ritenzione in trattamento;
SETTING:	Ambulatoriale e Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Servizio Sanitario Nazionale
BACKGROUND:	Linee Guida ISS sulla diagnosi e trattamento di bambini ed adolescenti con ASD
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione):, Bellosio Cristina, Biasci Sandra, Buono Serafino, Cappa Corrado, Cordò Concetta, Di Tommaso Emanuela, Duff Clelia Maria, Massagli Angelo, Molteni Massimo, Nardocci Francesco, , Schünemann Holger, Tancredi Raffaella, , Venturini Lorella, Zuddas Alessandro, Felici Claudia. Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: nessuno. Membri assenti: Arduino Maurizio. Reali Laura, Valeri Giovanni Tutti i membri hanno approvato la formulazione del testo della raccomandazione sottoposta a consultazione pubblica, revisione esterna e la formulazione finale del testo della raccomandazione

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Si veda **Premessa** e **Interventi per i genitori** della sezione **INTERVENTI TERAPEUTICI RIABILITATIVI/ABILITATIVI** della Linea Guida	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ● Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non lo so	Si veda **Appendice A**	small 9 moderato 5 abstention 1

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non lo so	Si veda **Appendice A**	

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	La qualità delle prove è stata abbassata principalmente per imprecisione, dato il basso numero di partecipanti nei trial, per le modalità di conduzione relative alla cecità dei partecipanti e dei clinici/genitori e dei valutatori dell'esito (performance e detection bias) e all'incertezza nel selection bias. Inoltre, molti dati relativi agli effetti sugli esiti considerati provengono da un numero di studi limitato. Complessivamente la qualità delle prove è molto bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa).	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente importante incertezza o variabilità ● Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità	Dalla ricerca di letteratura è stato incluso uno studio (McConachie *et al.*, 2005), che riporta i risultati di un progetto (il progetto MeASURe) che aveva come obiettivi: a) identificare ed esaminare gli strumenti utilizzati per la valutazione degli esiti in bambini con ASD; b) Identificare quali esiti sono importanti per i genitori di bambini con ASD per il monitoraggio dei progressi nel tempo. Una delle fasi del progetto prevedeva una revisione della letteratura qualitativa per identificare quali esiti sono importanti per i genitori di bambini con ASD per il monitoraggio dei progressi nel tempo, tramite le banche dati MEDLINE, CINAHL e PsycINFO (fino a Dicembre 2012). Sono stati inclusi sette studi, con una qualità degli studi bassa (scarsa informazione sulla selezione dei partecipanti, i metodi di raccolta e le analisi dei dati). Riguardo le aspettative dei genitori è stato evidenziato l'importanza dei processi di interazione con i professionisti e l'utilità delle informazioni dalle valutazioni. I genitori si aspettavano che i professionisti fornissero loro informazioni e letteratura scientifica; un maggiore coinvolgimento nei processi decisionali; e formazione per erogare terapie a casa. Due studi (Auert *et al.*, 2012; Braiden *et al.*, 2010) hanno riferito che i genitori "desideravano informazioni pertinenti e applicabili al proprio figlio per aiutarlo a comprendere e dare un senso alla presentazione del proprio figlio". **Bibliografia** • Auert EJ, Trembath D, Arciuli J, Thomas D. Parents' expectations, awareness, and experiences of accessing evidence-based speech-language pathology services for their children with autism. *Int J Speech Lang Pathol*. 2012 Apr;14(2):109-18 • Braiden HJ, Bothwell J, Duffy J. Parents' Experience of the Diagnostic Process for Autistic Spectrum Disorders. *Child Care in Practice*. 1 ottobre 2010;16(4):377–89 • McConachie H, Randle V, Hammal D, Le Couteur A. A controlled trial of a training course for parents of children with suspected autism spectrum disorder. *J Pediatr*. 2005 Sep;147(3):335-40	

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in	Per i dettagli sugli effetti si veda il testo della Linea Guida	

favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so		

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Costi molto elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non so	Si veda report economico allegato	

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Si veda report economico allegato	

Costo efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○Nessuno studio incluso	Si veda report economico allegato	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ● Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non lo so	La valutazione effettuata con l'aggiornamento non ha individuato ulteriori informazioni rispetto a quelle già reperite con la ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase PsycINFO, e CENTRAL dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 25 dicembre 2019, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 3839 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 4 studi. Abbiamo inoltre cercato informazioni sull'equità nei 18 studi inclusi per la valutazione di efficacia e sicurezza. Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'equità.	non ci sono studi, ma i costi non sono molto elevati e ciò potrebbe consentire una più ampia distribuzione dell'intervento

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non lo so	La valutazione effettuata con l'aggiornamento non ha individuato ulteriori informazioni rispetto a quelle già reperite con la ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase PsycINFO, e CENTRAL dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 25 dicembre 2019, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 3839 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 9 studi. Di questi è stato incluso un solo studio (Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network, 2007). Abbiamo inoltre cercato informazioni sull'equità nei 18 studi inclusi per la valutazione di efficacia e sicurezza. Di questi sono stati inclusi 7 studi (Grahame *et al.*, 2015; Ibanez *et al.*, 2018;	

	Nefdt *et al.*, 2010; Poslawsky *et al.*, 2015; Tellegen & Sanders, 2014; Sofronoff *et al.*, 2004; Hollway, 2016). Nello studio di Grahame e collaboratori (Grahame *et al.*, 2015) è stata valutata l'accettabilità di un intervento di 8 settimane per gestire comportamenti limitati e ripetitivi (Managing Repetitive Behaviours Programme - MRB) in bambini piccoli con ASD di età compresa tra 3 e 7 anni. Per valutare l'accettabilità si sono svolti focus group al termine della sperimentazione. Ogni gruppo ha seguito una guida tematica semi-strutturata con l'obiettivo di considerare tre argomenti chiave (a) il processo di ricerca; (b) accettabilità dell'intervento di MRB; (c) impatto dell'intervento sui partecipanti, i loro figli e la famiglia. Questi gruppi erano guidati da due facilitatori indipendenti con conoscenza dell'ASD. Sono stati completati tre focus group con i genitori, con tre e sei genitori presenti per ciascuno. Sono emersi quattro temi principali: (1) la maggior parte dei partecipanti ha riferito di avere scarsa conoscenza del MRB prima di partecipare all'intervento; (2) commenti sullo sforzo che i partecipanti hanno fatto per partecipare e "ottenere il massimo" dall'intervento; (3) commenti positivi sull'intervento e l'opportunità di '' condividere esperienze '' con altri genitori che stavano '' affrontando le stesse cose '' e (4) difficoltà nel completare i diari dei compiti o nel filmare il loro bambino mentre gestivano un comportamento ripetitivo. Lo studio di Ibanez e collaboratori (Ibanez *et al.*, 2018) è un RCT che ha esaminato l'efficacia di un tutorial interattivo rivolto ai genitori, basato sul web, per migliorare l'impegno dei bambini nelle attività quotidiane, migliorare la comunicazione sociale dei bambini e ridurre lo stress dei genitori. La soddisfazione degli utenti riguardo agli aspetti tecnici del tutorial basato sul web è stata valutata utilizzando la System Usability Scale (SUS) (Bangor A, 2008, Brooke, 1996). La SUS è un questionario di dieci domande progettato per valutare l'usabilità e la soddisfazione dell'utente rispetto ad applicazioni basate sul web e altre tecnologie. Inoltre, è stata valutata la soddisfazione con il contenuto clinico del tutorial con l'User Satisfaction Questionnaire (Kobak *et al.*, 2013, Kobak, 2004, Kobak *et al.*, 1994). In entrambi i questionari, i punteggi più alti riflettono una maggiore soddisfazione per il contenuto clinico del tutorial. I risultati mostrano che i genitori nel gruppo Tutorial hanno riportato alti livelli di soddisfazione per: (a) gli aspetti tecnici (M = 91.00, SD = 10.32) poiché la media complessiva riflette un punteggio medio di almeno "4" (su una scala da 1 a 5) per tutte le domande della SUS; e (b) il contenuto clinico (M = 53.90, DS = 5.65) in quanto la media complessiva riflette un punteggio medio di almeno "3" (su una scala da 1 a 3) per tutte le domande dell'USQ. Lo studio di Nefdt e collaboratori (Nefdt *et al.*, 2010) è un RCT che valuta l'utilizzo di un programma di apprendimento auto-diretto (SDLP) per aumentare la comunicazione sociale e le motivazioni dei bambini. Hanno utilizzato un DVD interattivo con un manuale di accompagnamento che illustra le procedure utilizzate nel	

	Pivotal Response treatment (PRT) per insegnare le prime parole ai bambini con autismo. Gli autori hanno valutato la soddisfazione dell'intervento con un questionario di soddisfazione dei genitori sulla loro esperienza con il SDLP. Le domande riguardavano la facilità di comprensione, l'utilità e il valore di intrattenimento. Tutti i genitori (n = 27) hanno riferito che il DVD era di facile comprensione (M = 4.77, SD = 0.43 su una scala da 1 a 5) oltre che utile e informativo (M = 4.62, SD = 0,50). Allo stesso modo, tutti i genitori hanno riferito che le procedure apprese dal DVD hanno cambiato il modo in cui interagivano con il loro bambino (M = 4.46, SD = 0,52) e che avrebbero raccomandato il programma ad altri genitori (M = 4.54, SD = 0.52). Inoltre, la maggior parte dei genitori (71,4%) ha riferito di divertirsi ad eseguire procedure motivazionali con il proprio figlio (M = 3.77, DS = 0.60). Lo studio di Poslawsky e collaboratori (Poslawsky *et al.*, 2015) valuta il programma di video-feedback dell'intervento per promuovere la genitorialità positiva adattata all'autismo (VIPP-AUTI) a 78 genitori e il loro bambino (16–61 mesi) con ASD. Hanno valutato la soddisfazione dei genitori con l'intervento tramite il questionario (CSQ-8) (Attkisson & Zwick, 1982) Il questionario CSQ-8 è stato eseguito al follow-up (3 mesi dopo la fine dell'intervento. Tutti i due gruppi hanno risposto il questionario (VIPP-AUTI, n = 40; Gruppo di controllo (Usual care), n = 38). Tutti i genitori hanno riferito di essere soddisfatti o molto soddisfatti sia di VIPP-AUTI che di Usual care, senza alcuna differenza di gruppo, t (69) = −0.75, p = 0.46 (VIPP- AUTI, M = 24.6; DS = 4.5; CG, M = 25.4; DS = 4.7). Lo studio di Tellegen e Sanders (Tellegen & Sanders, 2014) valuta l'efficacia di Primary Care Stepping Stones Triple P (PCSSTP), un breve programma individualizzato per i genitori di bambini con ASD. Anche in questo studio hanno valutato la soddisfazione dei genitori nel gruppo (PCSSTP) (n = 35) con il questionario (CSQ-8) (Attkisson *et al.*, 1982). I punteggi di soddisfazione variavano da 47 a 91 (l'intervallo totale su CSQ era da 13 a 91) con una media elevata (M = 72.67, DS = 12.08). Lo studio di Sofronoff e collaboratori (Sofronoff *et al.*, 2004) è uno RCT che valuta un intervento di training per aumentare la competenza dei genitori nella gestione dei comportamenti problematici associati alla sindrome di Asperger. Il gruppo di Intervento aveva due modalità di formato, un seminario di 1 giorno o sei sessioni settimanali. Per valutare l'accettabilità dell'intervento ai genitori è stato chiesto di valutare ciascun componente del seminario o delle singole sessioni chidendo loro se il componente era stato usato e quanto utile fosse stato su una scala a sei punti. Tutti i genitori randomizzati a ricevere il seminario di un giorno hanno indicato di aver trovato molto utile il seminario. I componenti classificati come più utili e più utilizzati erano le strategie di psicoeducazione e di gestione del comportamento. Le storie sociali e le conversazioni a fumetti sono state utilizzate solo dal 50% dei genitori, ma di quei genitori che hanno riferito di aver utilizzato queste tecniche, la valutazione	

	media dell'utilità era 4.2. Tutti i genitori randomizzati a ricevere l'intervento in singole sessioni hanno indicato che le sessioni sono state molto utili, anche se molti hanno commentato che avrebbero preferito il formato del seminario per la comodità di partecipare in un'occasione unica. I componenti maggiormente apprezzati sono stati la psicoeducazione e le storie sociali. In questo gruppo, l'87% ha utilizzato Social Stories e valutazione dell'utilità è stata di 4.3; mentre il 75% ha utilizzato conversazioni a fumetti e con una valutazione di utilità di 4.1. Lo studio di Hollway e collaboratori (Hollway *et al*., 2016) valuta la soddisfazione dei genitori/caregiver con l'esperienza di ricerca in uno RCT (Handen 2015) dove hanno valutato l'efficacia di un intervento combinato di Atomoxetina e un programma di training dei genitori/caregiver per ridurre i sintomi ADHD. Ai partecipanti che sono stati randomizzati al gruppo esperimentale è stato chiesto di rispondere otto domande, con una scala di risposta a tre punti, che valutavano la soddisfazione dei genitori/caregiver con il programma di training. Dei 59 rispondenti al questionario, il 75% (44) si è sentito più sicuro nella gestione dei comportamenti infantili attuali, il 24% (14) ha ritenuto che il loro livello di fiducia fosse invariato e il 2% (1) si sentiva meno sicuro. Inoltre, 46 (78%) si sono sentiti più sicuri nella gestione dei futuri problemi comportamentali del proprio bambino e 13 (22%) avevano circa lo stesso livello di fiducia. Nello studio non randomizzato del gruppo RUPP Autism Networt 2007 (Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network, 2007), lo scopo principale era valutare l'effetto di un programma strutturato di formazione per genitori (PT) per ridurre il comportamento non conforme e migliorare il comportamento adattativo nei bambini con Disturbi pervasivi dello sviluppo (PDD) che assumevano farmaci per l'irritabilità, capricci, aggressività e autolesionismo. Per valutare l'accettabilità dell'intervento, gli autori hanno valutato la partecipazione dei genitori alle sessioni PT e il grado di soddisfazione con l'intervento. Il questionario di soddisfazione chiedeva ai genitori di valutare vari elementi del programma PT come il numero di sessioni, la durata delle sessioni e l'utilità degli strumenti d'insegnamento e degli elementi specifici del programma PT, nonché la loro fiducia nella gestione di futuri problemi comportamentali. I genitori (n = 17) hanno partecipato al 93,1% delle 11 sessioni PT obbligatorie. Il punteggio medio di soddisfazione dei genitori è stato del 91,6% ed è stato interpretato come un alto livello di soddisfazione con il PT. **Bibliografia** • Grahame V, Brett D, Dixon L, McConachie H, Lowry J, Rodgers J, Steen N, Le Couteur A. Managing repetitive behaviours in young children with autism spectrum disorder (ASD): pilot randomised controlled trial of a new parent group intervention. *J Autism Dev Disord*. 2015 Oct;45(10):3168-82	

	• Handen BL, Aman MG, Arnold LE, Hyman SL, Tumuluru RV, Lecavalier L, Corbett-Dick P, Pan X, Hollway JA, Buchan-Page KA, Silverman LB, Brown NV, Rice RR Jr, Hellings J, Mruzek DW, McAuliffe-Bellin S, Hurt EA, Ryan MM, Levato L, Smith T. Atomoxetine, Parent Training, and Their Combination in Children With Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015 Nov;54(11):905-15 • Hollway JA, Aman MG, Mendoza-Burcham MI, Silverman L, Arnold LE, Tumuluru R, Handen BL, Lecavalier L, Page K, Sayre P, Smith T. Caregiver Satisfaction with a Multisite Trial of Atomoxetine and Parent Training for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Behavioral Noncompliance in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016 Nov;26(9):807-814 • Ibañez LV, Kobak K, Swanson A, Wallace L, Warren Z, Stone WL. Enhancing interactions during daily routines: A randomized controlled trial of a web-based tutorial for parents of young children with ASD. *Autism Res*. 2018 Apr;11(4):667-678 • Nefdt N, Koegel R, Singer G, Gerber M. The Use of a Self-Directed Learning Program to Provide Introductory Training in Pivotal Response Treatment to Parents of Children With Autism. *Journal of Positive Behavior Interventions*. 1 gennaio 2010;12(1):23–32 • Poslawsky IE, Naber FB, Bakermans-Kranenburg MJ, van Daalen E, van Engeland H, van IJzendoorn MH. Video-feedback Intervention to promote Positive Parenting adapted to Autism (VIPP-AUTI): A randomized controlled trial. *Autism*. 2015 Jul;19(5):588-603 • Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network, U. S. Parent training for children with pervasive developmental disorders: A multi-site feasibility trial. *Behavioral Interventions*; 2007 • Tellegen CL, Sanders MR. A randomized controlled trial evaluating a brief parenting program with children with autism spectrum disorders. *J Consult Clin Psychol*. 2014 Dec;82(6):1193-200. Epub 2014 Jun 30 • Sofronoff K, Attwood T, Hinton S. A randomised controlled trial of a CBT intervention for anxiety in children with Asperger syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005 Nov;46(11):1152-60	

Fattibilità

E' fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no	La valutazione effettuata con l'aggiornamento non ha individuato ulteriori informazioni rispetto a quelle già reperite con la ricerca	

● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non lo so	sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase PsycINFO, e CENTRAL dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 25 dicembre 2019, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 3839 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full-text 9 studi. Di questi nessuno è stato incluso. Abbiamo inoltre cercato informazioni sulla fattibilità nei 18 studi inclusi per la valutazione di efficacia e sicurezza. Di questi solo 5 contenevano informazioni utili (Grahame *et al.*, 2015; Nefdt *et al.*, 2010; Solomon *et al.*, 2014; Green *et al.*, 2010; Divan *et al.*, 2018). In Grahame e collaboratori (Grahame *et al.*, 2015), uno RCT che valuta un intervento per gestire comportamenti limitati e ripetitivi (Managing Repetitive Behaviours Programme - MRB) in bambini piccoli con ASD, a tre osservatori esperti hanno valutato il 50% delle sessioni di intervento di gruppo registrate per valutare la *fidelity* al manuale di trattamento. I valutatori hanno valutato la fedeltà al contenuto della sessione e le migliori pratiche terapeutiche, tra cui tecniche utilizzate, componenti terapeutici accettabili generici e componenti indesiderabili classificati. Gli osservatori esperti hanno valutato un'adesione al contenuto del manuale dell'intervento MRB del 98% e la consegna delle migliori pratiche terapeutiche al 93%. Nello studio di Nefdt e collaboratori (Nefdt *et al.*, 2010), un gruppo di dottorandi esperti nel Pivotal Response treatment (PRT) ha valutato la *fidelity* verificando se i genitori utilizzavano le cinque procedure utilizzate nel PRT. Le analisi hanno indicato una differenza significativa tra il gruppo di intervento (n = 13) e il gruppo di controllo (in lista d'attesa) (n = 14) nella fidelity nella implementazione del programma di training, indicando che i genitori che hanno completato il programma SDLP hanno utilizzato in modo appropriato l'uso delle procedure motivazionali del PRT. Lo studio di Solomon e collaboratori (Solomon *et al.*, 2014) è uno RCT che valuta l'efficacia del modello di consultazione domestica del progetto Play and Language for Autistic Youngsters (PLAY), in combinazione con i normali servizi di comunità (CS), per migliorare l'interazione genitore-figlio, lo sviluppo del bambino e la sintomatologia dell'autismo nei bambini piccoli. Due supervisori dello studio, esperti nella metodologia PLAY, hanno valutato la rispondenza ai criteri di fidelity del progetto su un campione casuale di video e commenti degli operatori che svolgevano il programma di training). Il 97% delle valutazioni ha risposto ai criteri di fidelity. Il RCT di Green e collaboratori (Green *et al.*, 2010), valuta l'efficacia di un intervento focalizzato sulla comunicazione genitore-figlio in bambini di età compresa tra 2 e 4 anni. Le sessioni cliniche sono state filmate. 44 di queste sessioni cliniche (con 37 partecipanti), selezionate a caso, sono state codificate in doppio per valutare la *fidelity* del terapeuta rispetto a 14 criteri	

	stabiliti dagli autori dello studio. La *fidelity* è stata valutata con una mediana di 13,4 criteri (IQR 12 · 5–14 · 0) per sessione. Lo studio di Divan e collaboratori (Divan *et al.*, 2018), valuta un intervento mediato dai genitori (PASS Plus) realizzato in una popolazione rurale in India. Per valutare la fidelity dell'intervento, gli autori hanno utilizzato le stesse misure utilizzate studio di Green e collaboratori (Green *et al.*, 2010). Le valutazioni di fidelity sono state condotte sul 10% delle sessioni di trattamento selezionate casualmente. Per le procedure PASS, il 92% delle sessioni controllate raggiungevano i requisiti obbligatori di fidelity. Per quanto riguarda i moduli Plus, sono state raggiunte le soglie di *fidelity* nel75% delle sessioni. **Bibliografia** • Divan G, Vajaratkar V, Cardozo P, Huzurbazar S, Verma M, Howarth E, Emsley R, Taylor C, Patel V, Green J. The Feasibility and Effectiveness of PASS Plus, A Lay Health Worker Delivered Comprehensive Intervention for Autism Spectrum Disorders: Pilot RCT in a Rural Low and Middle Income Country Setting. *Autism Res*. 2019 Feb;12(2):328-339 • Grahame V, Brett D, Dixon L, McConachie H, Lowry J, Rodgers J, Steen N, Le Couteur A. Managing repetitive behaviours in young children with autism spectrum disorder (ASD): pilot randomised controlled trial of a new parent group intervention. *J Autism Dev Disord*. 2015 Oct;45(10):3168-82 • Green J, Charman T, McConachie H, Aldred C, Slonims V, Howlin P, Le Couteur A, Leadbitter K, Hudry K, Byford S, Barrett B, Temple K, Macdonald W, Pickles A; PACT Consortium. Parent-mediated communication-focused treatment in children with autism (PACT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Jun 19;375(9732):2152-60 • Nefdt N, Koegel R, Singer G, Gerber M. The Use of a Self-Directed Learning Program to Provide Introductory Training in Pivotal Response Treatment to Parents of Children With Autism. *Journal of Positive Behavior Interventions*. 1 gennaio 2010;12(1):23–32 • Solomon R, Van Egeren LA, Mahoney G, Quon Huber MS, Zimmerman P. PLAY Project Home Consultation intervention program for young children with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *J Dev Behav Pediatr*. 2014 Oct;35(8):475-85	

Riassunto dei giudizi_interventi di training

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	**Piccoli**	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	**Irrilevanti**		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	**Bassa**	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	**Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità**	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	**Costi moderati**	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
Equita'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	**Probabilmente aumenta l'equità**	Aumenta l'equità	Varia	Non so
Accettabilità	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so
Fattibilità	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto	**Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento**	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

Appendice A_ interventi di training

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con AS USUAL	**Rischio con CAREGIVER TRAINING**			
STRESS GENITORI	-	SMD **0.31 maggiore** (0.17 maggiore a 0.44 maggiore)	-	826 (13 RCT)[1,2,3,4,5,6,7,19,20,26,29,30,31]	⊕⊕◯◯ Bassa[a]
abilità adattive	-	SMD **0.05 maggiore** (0.24 inferiore a 0.44 maggiore)	-	621 (6 RCT)[8,9,21,23,24,30]	⊕⊕◯◯ Bassa[a]
SINTOMI CORE(COMUNICAZIONE INTERAZIONE SOCIALE)	-	SMD **0.38 maggiore** (0.19 maggiore a 0.56 maggiore)	-	1352 (16 RCT)[1,2,3,5,8,9,10,11,19,22,23,24,26,27,30,31]	⊕⊕◯◯ Bassa[a]
intenzionalità comunicativa	-	SMD **0.28 maggiore** (0.16 inferiore a 0.71 maggiore)	-	233 (2 RCT)[9,28]	⊕⊕◯◯ Bassa[b,c]
funzionamento globale	-	SMD **0.8 maggiore** (0.3 maggiore a 1.29 maggiore)	-	68 (2 RCT)[8,25]	⊕◯◯◯ Molto bassa[b,d]
funzionamento globale CGI-I	516 per 1.000	**583 per 1.000** (377 a 903)	**RR 1.13** (0.73 a 1.75)	67 (1 RCT)[12]	⊕◯◯◯ Molto bassa[e,f]
sintomi core(comportamenti ristretti att ripetitivi)	-	SMD **0.31 maggiore** (0.11 maggiore a 0.52 maggiore)	-	751 (6 RCT)[9,10,11,13,23,30]	⊕⊕⊕◯ Moderata[b]
attenzione condivisa	-	SMD **0.34 maggiore** (0.12 maggiore a 0.57 maggiore)	-	310 (4 RCT)[1,9,22,26]	⊕⊕◯◯ Bassa[c,g]
irritabilità	-	SMD **0.26 maggiore** (0.07 inferiore a 0.6 maggiore)	-	252 (2 RCT)[10,11]	⊕⊕◯◯ Bassa[b,c]
ABILITA' LINGUAGGIO ESPRESSIVO	-	SMD **0.16 maggiore** (0.02 inferiore a 0.33 maggiore)	-	1055 (13 RCT)[1,2,5,8,9,12,14,15,23,24,26,28,30]	⊕⊕◯◯ Bassa[a]
ABILITA' LINGUAGGIO RICETTIVO	-	SMD **0.26 maggiore** (0.00 maggiore a 0.52 maggiore)	-	851 (10 RCT) [1,2,5,8,9,12,14,23,26,30]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,h]
COMPORTAMENTO PROBLEMA	-	SMD **0.5 maggiore** (0.25 maggiore a 0.75 maggiore)	-	884 (10 RCT)[2,5,6,10,11,17,20,21,23,24]	⊕⊕◯◯ Bassa[a]
COMPORTAMENTO: valutato con CBCL	-	SMD **0.10 maggiore** (0.44 inferiore a 0.64 maggiore)	-	53 (1 RCT)[31]	⊕⊕◯◯ Bassa[b,d]

Qualità della vita	-	SMD **0.5 maggiore** (0.21 inferiore a 1.21 maggiore)	-	348 (4 RCT)[19,23,25,27]	⊕◯◯◯ Molto bassa[b,c,i]
Imitazione	-	SMD **0.21 maggiore** (0.23 inferiore a 0.66 maggiore)	-	163 (3 RCT)[21,27,28]	⊕⊕◯◯ Bassa[b,c]
ritenzione in trattamento	911 per 1.000	**893 per 1.000** (857 a 922)	**RR 0.98** (0.95 a 1.02)	1306 (17 RCT)[1,2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,17,18,20,29,31]	⊕⊕◯◯ Bassa[a]

* **Il rischio nel gruppo di intervento** (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e **sull'effetto relativo** dell'intervento (e il suo IC al 95 %).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE Working Group
Qualità Alta: Siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato
Qualità Moderata: Siamo moderatamente fiduciosi nella stima effetto: l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso
Qualità Bassa: la nostra fiducia nella stima effetto è limitata: l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato
Qualità Molto Bassa : Abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto: l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Spiegazioni

a. Alto rischio di performance bias in tutti gli studi. Alto rischio di detection, selection, attrition in alcuni studi. Rischio di bias non chiaro per alcuni domini
b. Alto rischio di performance e detection bias
c. Meno di 400 soggetti
d. Meno di 100 soggetti
e. Alto rischio di selection, performance, detection bias
f. Meno di 300 eventi
g. Alto rischio di performance bias. in uno studio alto rischio di detection e attrition bias
h. 70% I^2
i. 84% I^2

Bibliografia

1. Divan G, Vajaratkar V, Cardozo P, Huzurbazar S, Verma M, Howarth E, Emsley R, Taylor C, Patel V, Green J. The Feasibility and Effectiveness of PASS Plus, A Lay Health Worker Delivered Comprehensive Intervention for Autism Spectrum Disorders: Pilot RCT in a Rural Low and Middle Income Country Setting. Autism Res. 2019 Feb;12(2):328-339

2. Ginn NC, Clionsky LN, Eyberg SM, Warner-Metzger C, Abner JP. Child-Directed Interaction Training for Young Children With Autism Spectrum Disorders: Parent and Child Outcomes. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2017 Jan-Feb;46(1):101-109
3. Ibañez LV, Kobak K, Swanson A, Wallace L, Warren Z, Stone WL. Enhancing interactions during daily routines: A randomized controlled trial of a web-based tutorial for parents of young children with ASD. *Autism Res*. 2018 Apr;11(4):667-678
4. Poslawsky IE, Naber FB, Bakermans-Kranenburg MJ, van Daalen E, van Engeland H, van IJzendoorn MH. Video-feedback Intervention to promote Positive Parenting adapted to Autism (VIPP-AUTI): A randomized controlled trial. *Autism*. 2015 Jul;19(5):588-603
5. Solomon R, Van Egeren LA, Mahoney G, Quon Huber MS, Zimmerman P. PLAY Project Home Consultation intervention program for young children with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *J Dev Behav Pediatr*. 2014 Oct;35(8):475-85
6. Tellegen CL, Sanders MR. A randomized controlled trial evaluating a brief parenting program with children with autism spectrum disorders. *J Consult Clin Psychol*. 2014 Dec;82(6):1193-200
7. Tonge B, Brereton A, Kiomall M, Mackinnon A, King N, Rinehart N. Effects on parental mental health of an education and skills training program for parents of young children with autism: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 May;45(5):561-56
8. Aldred C, Green J, Adams C. A new social communication intervention for children with autism: pilot randomised controlled treatment study suggesting effectiveness. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004 Nov;45(8):1420-30
9. Green J, Charman T, McConachie H, Aldred C, Slonims V, Howlin P, Le Couteur A, Leadbitter K, Hudry K, Byford S, Barrett B, Temple K, Macdonald W, Pickles A; PACT Consortium. Parent-mediated communication-focused treatment in children with autism (PACT): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010 Jun 19;375(9732):2152-60
10. Aman MG, McDougle CJ, Scahill L, Handen B, Arnold LE, Johnson C, Stigler KA, Bearss K, Butter E, Swiezy NB, Sukhodolsky DD, Ramadan Y, Pozdol SL, Nikolov R, Lecavalier L, Kohn AE, Koenig K, Hollway JA, Korzekwa P, Gavaletz A, Mulick JA, Hall KL, Dziura J, Ritz L, Trollinger S, Yu S, Vitiello B, Wagner A; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Medication and parent training in children with pervasive developmental disorders and serious behavior problems: results from a randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 Dec;48(12):1143-54. Erratum in: J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2010 Jul;49(7):727
11. Handen BL, Aman MG, Arnold LE, Hyman SL, Tumuluru RV, Lecavalier L, Corbett-Dick P, Pan X, Hollway JA, Buchan-Page KA, Silverman LB, Brown NV, Rice RR Jr, Hellings J, Mruzek DW, McAuliffe-Bellin S, Hurt EA, Ryan MM, Levato L, Smith T. Atomoxetine, Parent Training, and Their Combination in Children With Autism Spectrum Disorder

and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015 Nov;54(11):905-15

12. Oosterling I, Visser J, Swinkels S, Rommelse N, Donders R, Woudenberg T, Roos S, van der Gaag RJ, Buitelaar J. Randomized controlled trial of the focus parent training for toddlers with autism: 1-year outcome. *J Autism Dev Disord*. 2010 Dec;40(12):1447-58
13. Grahame V, Brett D, Dixon L, McConachie H, Lowry J, Rodgers J, Steen N, Le Couteur A. Managing repetitive behaviours in young children with autism spectrum disorder (ASD): pilot randomised controlled trial of a new parent group intervention.. 2015 Oct;45(10):3168-8
14. Drew A, Baird G, Baron-Cohen S, Cox A, Slonims V, Wheelwright S, Swettenham J, Berry B, Charman T. A pilot randomised control trial of a parent training intervention for pre-school children with autism. Preliminary findings and methodological challenges. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2002 Dec;11(6):266-72
15. Nefdt N, Koegel R, Singer G, Gerber M. The Use of a Self-Directed Learning Program to Provide Introductory Training in Pivotal Response Treatment to Parents of Children With Autism. *Journal of Positive Behavior Interventions*. 1 gennaio 2010;12(1):23–32.
16. Sofronoff K, Leslie A, Brown W. Parent management training and Asperger syndrome: a randomized controlled trial to evaluate a parent based intervention. *Autism*. 2004 Sep;8(3):301-17
17. Whittingham K, Sofronoff K, Sheffield J, Sanders MR. Stepping Stones Triple P: an RCT of a parenting program with parents of a child diagnosed with an autism spectrum disorder. *J Abnorm Child Psychol*. 2009 May;37(4):469-80. Erratum in: J Abnorm Child Psychol. 2014 Oct;42(7):1249
18. Pashazadeh Azari Z, Hosseini SA, Rassafiani M, Samadi SA, Hoseinzadeh S, Dunn W. Contextual Intervention Adapted for Autism Spectrum Disorder: An RCT of a Parenting Program with Parents of Children Diagnos**ed with Autism Spectrum Disorder (ASD). *Iran J Child Neurol*. 2019 Fall;13(4):19-35
19. Akhani A, Dehghani M, Gharraee B, Hakim Shooshtari M. Parent training intervention for autism symptoms, functional emotional development, and parental stress in children with autism disorder: A randomized clinical trial. *Asian J Psychiatr*. 2021 Aug;62:102735
20. Allen K, Harrington J, Quetsch LB, Masse J, Cooke C, Paulson JF. Parent-Child Interaction Therapy for Children with Disruptive Behaviors and Autism: A Randomized Clinical Trial. *J Autism Dev Disord*. 2023 Jan;53(1):390-404
21. Bordini D, Paula CS, Cunha GR, Caetano SC, Bagaiolo LF, Ribeiro TC, Martone MCC, Portolese J, Moya AC, Brunoni D, Bosa C, Brentani H, Cogo-Moreira H, de Jesus Mari J. A randomised clinical pilot trial to test the effectiveness of parent training with video modelling to improve functioning and symptoms in children with autism spectrum disorders and intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*. 2020 Aug;64(8):629-643

22. Dai YG, Thomas RP, Brennan L, Luu ML, Hughes-Lika J, Reilly M, Moreno P, Obe B, Ahmed KB, Berry LN, Goin-Kochel RP, Helt MS, Barton ML, Dumont-Mathieu T, Robins DL, Fein DA. An initial trial of OPT-In-Early: An online training program for caregivers of autistic children. *Autism*. 2023 Aug;27(6):1601-1615
23. Green J, Leadbitter K, Ellis C, Taylor L, Moore HL, Carruthers S, James K, Taylor C, Balabanovska M, Langhorne S, Aldred C, Slonims V, Grahame V, Parr J, Humphrey N, Howlin P, McConachie H, Couteur AL, Charman T, Emsley R, Pickles A. Combined social communication therapy at home and in education for young autistic children in England (PACT-G): a parallel, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry*. 2022 Apr;9(4):307-320
24. Liang S, Zheng RX, Zhang LL, Liu YM, Ge KJ, Zhou ZY, Wang L. Effectiveness of parent-training program on children with autism spectrum disorder in China. *Int J Dev Disabil*. 2020 Sep 13;68(4):495-499
25. Padmanabha H, Singhi P, Sahu JK, Malhi P. Home-based Sensory Interventions in Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Indian J Pediatr.* 2019 Jan;86(1):18-25
26. Salomone E, Settanni M, McConachie H, Suma K, Ferrara F, Foletti G, Salandin A; WHO CST Team; Servili C, Adamson LB. Pilot Randomized Controlled Trial of the WHO Caregiver Skills Training in Public Health Services in Italy. *J Autism Dev Disord*. 2022 Oct;52(10):4286-4300
27. Wainer AL, Arnold ZE, Leonczyk C, Valluripalli Soorya L. Examining a stepped-care telehealth program for parents of young children with autism: a proof-of-concept trial. *Mol Autism*. 2021 May 8;12(1):32
28. Yoder PJ, Stone WL, Edmunds SR. Parent utilization of ImPACT intervention strategies is a mediator of proximal then distal social communication outcomes in younger siblings of children with ASD. *Autism*. 2021 Jan;25(1):44-57
29. Rodgers J, Goodwin J, Garland D, Grahame V, Isard L, Kernohan A, Labus M, Osborne MM, Parr JR, Rob P, Wright C, Freeston M. Coping with uncertainty in everyday situations (CUES©) to address intolerance of uncertainty in autistic children: an intervention feasibility trial. *J Autism Dev Disord*. 2022 Jul
30. Brian JA, Smith IM, Zwaigenbaum L, Bryson SE. Cross-site randomized control trial of the Social ABCs caregiver-mediated intervention for toddlers with autism spectrum disorder. *Autism Res*. 2017 Oct;10(10):1700-1711.
31. Williams ME, Hastings RP, Hutchings J. The Incredible Years Autism Spectrum and Language Delays Parent Program: A Pragmatic, Feasibility Randomized Controlled Trial. *Autism Res*. 2020 Jun;13(6):1011-1022

Tabella GRADE delle evidenze_ interventi informativi e di psicoeducazione

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	CAREGIVER INFORMATIVI E PSICOEDUCAZIONE	AS USUAL	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
stress genitori (follow up: medio 46 settimane)												
2[1,2]	studi randomizzati	serio[a]	non importante	non importante	serio[b]	nessuno	56	45	-	SMD **0.39 maggiore** (0.01 inferiore a 0.79 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
sintomi core (comunicazione interazione sociale) (follow up: 16 settimane)												
1[3]	studi randomizzati	serio[c]	non importante	non importante	molto serio[d]	nessuno	42	54	-	SMD **0.35 maggiore** (0.06 inferiore a 0.75 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
sintomi core (comunicazione interazione sociale) (follow up: 8 mesi)												
1[4]	studi randomizzati	serio[c]	non importante	non importante	molto serio[d]	nessuno	41	52	-	SMD **0.99 inferiore** (1.43 inferiore a 0.56 inferiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
COMPORTAMENTO PROBLEMA (follow up: medio 44 settimane)												
2[1,3]	studi randomizzati	serio[a]	non importante	non importante	serio[b]	nessuno	65	62	-	SMD **0.35 maggiore** (0.07 maggiore a 0.63 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
COMPORTAMENTO PROBLEMA (follow up: 8 mesi)												
1[4]	studi randomizzati	serio[c]	non importante	non importante	serio[b]	nessuno	41	52	-	SMD **1.27 maggiore** (0.82 maggiore a 1.72 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
ritenzione in trattamento (follow up: medio 44 settimane)												

4[1,2,3,4]	studi randomizzati	serio[c]	non importante	non importante	non importante	nessuno	136/166 (81.9%)	141/155 (91.0%)	**RR 0.91** (0.85 a 0.98)	**5 meno per 100** (da 14 meno a 2 meno)	⊕⊕ ⊕◯ Moderata	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

Spiegazioni

a. Alto rischio di perfoemance e detection bias
b. Meno di 400 soggetti
c. Alto rischio di performance, detection e attrition bias
d. Meno di 100 soggetti

Bibliografia

1. Kuravackel GM, Ruble LA, Reese RJ, Ables AP, Rodgers AD, Toland MD. COMPASS for Hope: Evaluating the Effectiveness of a Parent Training and Support Program for Children with ASD. *J Autism Dev Disord*. 2018 Feb;48(2):404-416
2. Tonge B, Brereton A, Kiomall M, Mackinnon A, King N, Rinehart N. Effects on parental mental health of an education and skills training program for parents of young children with autism: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 May;45(5):561-569
3. Magaña S, Lopez K, Salkas K, Iland E, Morales MA, Garcia Torres M, Zeng W, Machalicek W. A Randomized Waitlist-Control Group Study of a Culturally Tailored Parent Education Intervention for Latino Parents of Children with ASD. *J Autism Dev Disord*. 2020 Jan;50(1):250-262
4. Zeng W, Magaña S, Lopez K, Xu Y, Marroquín JM. Revisiting an RCT study of a parent education program for Latinx parents in the United States: Are treatment effects maintained over time? Autism. 2022 Feb;26(2):499-512

Tabella GRADE delle evidenze_ interventi di supporto e di sostegno

Valutazione della qualità							№ di participanti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di applicabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Interventi di supporto e sostegno	no interventi di supporto e sostegno	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
stress genitori (follow up: mean 8.25 weeks)												
9[1,2,3,4,5,6,7,8,9]	randomised trials	serious [a]	serious [b]	not serious	not serious	none	304	301	-	SMD **1.15 higher** (0.53 higher to 1.78 higher)	⊕⊕◯◯ LOW	CRITICAL
qualità della vita SF 36-SF (follow up: mean 8 weeks)												
1[5]	randomised trials	serious [c]	not serious [d]	not serious	very serious [e]	none	36	36	-	SMD **0.42 higher** (0,04 lower to 0.89 higher)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
qualità della vita -SF 36-GH (follow up: mean 8 weeks)												
1[5]	randomised trials	serious [c]	not serious [d]	not serious	very serious [e]	none	36	36	-	SMD **0.1 higher** (0.36 lower to 0.56 higher)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
qualità della vita -SF 36-VT (follow up: mean 8 weeks)												
1[5]	randomised trials	serious [c]	not serious [d]	not serious	very serious [e]	none	36	36	-	SMD **0.17 higher** (0.3 lower to 0.63 higher)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL

Valutazione della qualità							№ di participanti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di applicabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Interventi di supporto e sostegno	no interventi di supporto e sostegno	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
qualità della vita -SF 36-RE (follow up: mean 8 weeks)												
1[5]	randomised trials	serious[c]	not serious[d]	not serious	very serious[e]	none	36	36	-	SMD **0.31 higher** (0.16 lower to 0.77 higher)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
qualità della vita -SF 36-MH (follow up: mean 8 weeks)												
1[5]	randomised trials	serious[c]	not serious[d]	not serious	very serious[e]	none	36	36	-	SMD **0,07 higher** (0.4 lower to 0.53 higher)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
funzionamento globale (follow up: Not Reported)												
1[4]	randomised trials	serious[c]	not serious[d]	not serious	very serious[e]	none	32	30	-	SMD **1.15 higher** (0.61 higher to 1.69 higher)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
ritenzione in trattamento (follow up: mean 8.33 weeks)												
4[1,2,4,5]	randomised trials	serious[a]	serious[f]	not serious	not serious	none	144/164 (87.8%)	149/167 (89.2%)	**RR 1.00** (0.87 to 1.15)	**0 fewer per 1,000** (from 116 fewer to 134 more)	⊕⊕◯◯ LOW	IMPORTANT
Sintomi core (interazione/comunicazione sociale) (follow up: medio 8,5 settimane) (valutato con: SRS).												

Valutazione della qualità							№ di participanti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di applicabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Interventi di supporto e sostegno	no interventi di supporto e sostegno	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1[8]	studi randomizzati	grave[c]	non importante	non importante	molto grave[d]	nessuno	17	17	-	SMD **0.62 inferiore** (1.31 inferiore a 0.07 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	IMPORTANT
Sintomi core (interessi/comportamenti ristretti e ripetitivi) (follow up: 8 settimane) (valutato con: RRB/Is).												
1[8]	studi randomizzati	grave[c]	non importante	non importante	molto grave[d]	nessuno	17	17	-	SMD **0.53 inferiore** (1.21 inferiore a 0.16 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

Spiegazioni

a. Alto rischio di performance e detection bias in tutti gli studi. Alto rischio di attrition bias in alcuni studi. Rischio di bias non chiaro per alcuni domini
b. I^2 = 90%
c. Alto rischio di performance e detection bias
d. Non applicabile
e. Meno di 100 soggetti
f. I^2=78%

Bibliografia

1. Benn R, Akiva T, Arel S, Roeser RW. Mindfulness training effects for parents and educators of children with special needs. *Dev Psychol*. 2012 Sep;48(5):1476-87

2. Feinberg E, Augustyn M, Fitzgerald E, Sandler J, Ferreira-Cesar Suarez Z, Chen N, Cabral H, Beardslee W, Silverstein M. Improving maternal mental health after a child's diagnosis of autism spectrum disorder: results from a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2014 Jan;168(1):40-6
3. Hajiabolhasani-Nargani Z, Najafi M, Mehrabi T. Effect of mobile parenting skills education on anxiety of the mothers with autistic children. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2016 Nov-Dec;21(6):572-576
4. Hemdi A, Daley D. The Effectiveness of a Psychoeducation Intervention delivered via WhatsApp for mothers of children with Autism Spectrum Disorder (ASD) in the Kingdom of Saudi Arabia: A randomized controlled trial. *Child Care Health Dev*. 2017 Nov;43(6):933-941
5. Suzuki M, Yamada A, Watanabe N, Akechi T, Katsuki F, Nishiyama T, Imaeda M, Miyachi T, Otaki K, Mitsuda Y, Ota A, Furukawa TA. A failure to confirm the effectiveness of a brief group psychoeducational program for mothers of children with high-functioning pervasive developmental disorders: a randomized controlled pilot trial. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014 Jun 30;10:1141-53
6. Qi A, Wang F, Cao T. Effect of Psychological Counseling Based on Problem Management Plus on Social Anxiety in Parents of Children with Autism Spectrum Disorder. Iran J Public Health. 2023 Feb;52(2):325-333
7. Kuhlthau KA, Luberto CM, Traeger L, Millstein RA, Perez GK, Lindly OJ, Chad-Friedman E, Proszynski J, Park ER. A Virtual Resiliency Intervention for Parents of Children with Autism: A Randomized Pilot Trial. *J Autism Dev Disord*. 2020 Jul;50(7):2513-2526
8. Schwartzman JM, Millan ME, Uljarevic M, Gengoux GW. Resilience Intervention for Parents of Children with Autism: Findings from a Randomized Controlled Trial of the AMOR Method. *J Autism Dev Disord*. 2022 Feb;52(2):738-757
9. Onyishi CN, Sefotho MM, Victor-Aibodion V. Psychological distress among parents of children with autism spectrum disorders: A randomized control trial of cognitive behavioural therapy. *Research in Autism Spectrum Disorders* 100 (2023) 102070

Tabella GRADE delle evidenze_ interventi di training

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	CAREGIVER TRAINING	AS USUAL	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
STRESS GENITORI GENERICO												
13[1,2,3,4,5,6,7,19,20,26,30,31]	studi randomizzati	molto serio[a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	413	413	-	SMD **0.31 maggiore** (0.17 maggiore a 0.44 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
abilità adattive												
6[8,9,21,23,24,30]	studi randomizzati	molto serio[a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	309	312	-	SMD **0.05 maggiore** (0.24 inferiore a 0.44 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
SINTOMI CORE(COMUNICAZIONE INTERAZIONE SOCIALE)												
16[1,2,3,5,8,9,10,11,22,23,24,26,27,30,31]	studi randomizzati	molto serio[a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	679	673	-	SMD **0.38 maggiore** (0.19 maggiore a 0.56 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
intenzionalità comunicativa												
2[9,28]	studi randomizzati	serio[b]	non importante	non importante	serio[c]	nessuno	123	110	-	SMD **0.28 maggiore** (0.16 inferiore a 0.71 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
funzionamento globale												
2[9,25]	studi randomizzati	serio[b]	non importante	non importante	molto serio[d]	nessuno	35	33	-	SMD **0.8 maggiore** (0.3 maggiore a 1.29 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO

funzionamento globale CGI-I

1[12]	studi randomizzati	molto serio[e]	non importante	non importante	molto serio[f]	nessuno	21/36 (58.3%)	16/31 (51.6%)	**RR 1.13** (0.73 a 1.75)	**67 più per 1.000** (da 139 meno a 387 più)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO

sintomi core(comportamenti ristretti att ripetitivi)

6[8,10,11,13,23,30]	studi randomizzati	serio[b]	non importante	non importante	non importante	nessuno	387	364	-	SMD **0.31 maggiore** (0.11 maggiore a 0.52 maggiore)	⊕⊕⊕◯ Moderata	CRITICO

attenzione condivisa

4[1,9,22,26]	studi randomizzati	serio[g]	non importante	non importante	serio[c]	nessuno	152	158	-	SMD **0.34 maggiore** (0.12 maggiore a 0.57 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO

irritabilità

2[10,11]	studi randomizzati	serio[b]	non importante	non importante	serio[c]	nessuno	139	113	-	SMD **0.26 maggiore** (0.07 inferiore a 0.6 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO

ABILITA' LINGUAGGIO ESPRESSIVO

13[1,2,5,8,9,12,14,15,23,24,26,28,30]	studi randomizzati	molto serio[a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	524	531	-	SMD **0.16 maggiore** (0.02 inferiore a 0.33 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO

ABILITA' LINGUAGGIO RICETTIVO

10[1,2,5,8,9,12,14,23,26,30]	studi randomizzati	molto serio[a]	serio[h]	non importante	non importante	nessuno	422	429	-	SMD **0.26 maggiore** (0.00 maggiore a 0.52 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO

COMPORTAMENTO PROBLEMA

10[2,6,10,11,16,17,20,21,23,24]	studi randomizzati	molto serio[a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	465	419	-	SMD **0.5 maggiore** (0.25 maggiore a 0.75 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO

Qualità della vita

4[19,23,25,27]	studi randomizzati	serio[b]	serio[i]	non importante	serio[c]	nessuno	171	177	-	SMD **0.5 maggiore** (0.21 inferiore a 1.21 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO

Imitazione

3[21,27,28]	studi randomizzati	serio[b]	non importante	non importante	serio[c]	nessuno	81	82	-	SMD **0.21 maggiore** (0.23 inferiore a 0.66 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
Comportamento (valutato con CBCL)												
1[31]	studi randomizzati	serio[b]	non importante	non importante	serio[c]	nessuno	25	28	-	SMD **0.10 maggiore** (0.44 inferiore a 0.64 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa[b,d]	CRITICO

ritenzione in trattamento

17[1,2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,17,18,20,29,31]	studi randomizzati	molto serio[a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	596/677 (88.0%)	571/629 (90.8%)	**RR 0.98** (0.95 a 1.02)	**17 meno per 1.000** (da 55 meno a 10 più)	⊕⊕◯◯ Bassa	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

Spiegazioni

a. Alto rischio di performance bias in tutti gli studi. Alto rischio di detection, selection, attrition in alcuni studi. Rischio di bias non chiaro per alcuni domini
b. Alto rischio di performance e detection bias
c. Meno di 400 soggetti
d. Meno di 100 soggetti

e. Alto rischio di selection, performance, detection bias
f. Meno di 300 eventi
g. Alto rischio di performance bias. in uno studio alto rischio di detection e attrition bias
h. 70% I^2
i. 84% I^2

Bibliografia

1. Divan G, Vajaratkar V, Cardozo P, Huzurbazar S, Verma M, Howarth E, Emsley R, Taylor C, Patel V, Green J. The Feasibility and Effectiveness of PASS Plus, A Lay Health Worker Delivered Comprehensive Intervention for Autism Spectrum Disorders: Pilot RCT in a Rural Low and Middle Income Country Setting. *Autism Res*. 2019 Feb;12(2):328-339
2. Ginn NC, Clionsky LN, Eyberg SM, Warner-Metzger C, Abner JP. Child-Directed Interaction Training for Young Children With Autism Spectrum Disorders: Parent and Child Outcomes. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2017 Jan-Feb;46(1):101-109
3. Ibañez LV, Kobak K, Swanson A, Wallace L, Warren Z, Stone WL. Enhancing interactions during daily routines: A randomized controlled trial of a web-based tutorial for parents of young children with ASD. *Autism Res*. 2018 Apr;11(4):667-678
4. Poslawsky IE, Naber FB, Bakermans-Kranenburg MJ, van Daalen E, van Engeland H, van IJzendoorn MH. Video-feedback Intervention to promote Positive Parenting adapted to Autism (VIPP-AUTI): A randomized controlled trial. *Autism*. 2015 Jul;19(5):588-603
5. Solomon R, Van Egeren LA, Mahoney G, Quon Huber MS, Zimmerman P. PLAY Project Home Consultation intervention program for young children with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. J Dev Behav Pediatr. 2014 Oct;35(8):475-85.
6. Tellegen CL, Sanders MR. A randomized controlled trial evaluating a brief parenting program with children with autism spectrum disorders. *J Consult Clin Psychol*. 2014 Dec;82(6):1193-200
7. Tonge B, Brereton A, Kiomall M, Mackinnon A, King N, Rinehart N. Effects on parental mental health of an education and skills training program for parents of young children with autism: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 May;45(5):561-569
8. Aldred C, Green J, Adams C. A new social communication intervention for children with autism: pilot randomised controlled treatment study suggesting effectiveness. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004 Nov;45(8):1420-30
9. Green J, Charman T, McConachie H, Aldred C, Slonims V, Howlin P, Le Couteur A, Leadbitter K, Hudry K, Byford S, Barrett B, Temple K, Macdonald W, Pickles A; PACT Consortium. Parent-mediated communication-focused treatment in children with

autism (PACT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Jun 19;375(9732):2152-60

10. Aman MG, McDougle CJ, Scahill L, Handen B, Arnold LE, Johnson C, Stigler KA, Bearss K, Butter E, Swiezy NB, Sukhodolsky DD, Ramadan Y, Pozdol SL, Nikolov R, Lecavalier L, Kohn AE, Koenig K, Hollway JA, Korzekwa P, Gavaletz A, Mulick JA, Hall KL, Dziura J, Ritz L, Trollinger S, Yu S, Vitiello B, Wagner A; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Medication and parent training in children with pervasive developmental disorders and serious behavior problems: results from a randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 Dec;48(12):1143-54
11. Handen BL, Aman MG, Arnold LE, Hyman SL, Tumuluru RV, Lecavalier L, Corbett-Dick P, Pan X, Hollway JA, Buchan-Page KA, Silverman LB, Brown NV, Rice RR Jr, Hellings J, Mruzek DW, McAuliffe-Bellin S, Hurt EA, Ryan MM, Levato L, Smith T. Atomoxetine, Parent Training, and Their Combination in Children With Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015 Nov;54(11):905-15
12. Oosterling I, Visser J, Swinkels S, Rommelse N, Donders R, Woudenberg T, Roos S, van der Gaag RJ, Buitelaar J. Randomized controlled trial of the focus parent training for toddlers with autism: 1-year outcome. *J Autism Dev Disord*. 2010 Dec;40(12):1447-58
13. Grahame V, Brett D, Dixon L, McConachie H, Lowry J, Rodgers J, Steen N, Le Couteur A. Managing repetitive behaviours in young children with autism spectrum disorder (ASD): pilot randomised controlled trial of a new parent group intervention. *J Autism Dev Disord*. 2015 Oct;45(10):3168-82
14. Drew A, Baird G, Baron-Cohen S, Cox A, Slonims V, Wheelwright S, Swettenham J, Berry B, Charman T. A pilot randomised control trial of a parent training intervention for pre-school children with autism. Preliminary findings and methodological challenges. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2002 Dec;11(6):266-72
15. Nefdt N, Koegel R, Singer G, Gerber M. The Use of a Self-Directed Learning Program to Provide Introductory Training in Pivotal Response Treatment to Parents of Children With Autism. Journal of Positive Behavior Interventions. 1 gennaio 2010;12(1):23–32
16. Sofronoff K, Leslie A, Brown W. Parent management training and Asperger syndrome: a randomized controlled trial to evaluate a parent based intervention. *Autism*. 2004 Sep;8(3):301-17
17. Whittingham K, Sofronoff K, Sheffield J, Sanders MR. Stepping Stones Triple P: an RCT of a parenting program with parents of a child diagnosed with an autism spectrum disorder. *J Abnorm Child Psychol*. 2009 May;37(4):469-80. Erratum in: J Abnorm Child Psychol. 2014 Oct;42(7):1249
18. Pashazadeh Azari Z, Hosseini SA, Rassafiani M, Samadi SA, Hoseinzadeh S, Dunn W. Contextual Intervention Adapted for Autism Spectrum Disorder: An RCT of a

Parenting Program with Parents of Children Diagnos**ed with Autism Spectrum Disorder (ASD). *Iran J Child Neurol*. 2019 Fall;13(4):19-35
19. Akhani A, Dehghani M, Gharraee B, Hakim Shooshtari M. Parent training intervention for autism symptoms, functional emotional development, and parental stress in children with autism disorder: A randomized clinical trial. *Asian J Psychiatr*. 2021 Aug;62:102735
20. Allen K, Harrington J, Quetsch LB, Masse J, Cooke C, Paulson JF. Parent-Child Interaction Therapy for Children with Disruptive Behaviors and Autism: A Randomized Clinical Trial. *J Autism Dev Disord*. 2023 Jan;53(1):390-404
21. Bordini D, Paula CS, Cunha GR, Caetano SC, Bagaiolo LF, Ribeiro TC, Martone MCC, Portolese J, Moya AC, Brunoni D, Bosa C, Brentani H, Cogo-Moreira H, de Jesus Mari J. A randomised clinical pilot trial to test the effectiveness of parent training with video modelling to improve functioning and symptoms in children with autism spectrum disorders and intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*. 2020 Aug;64(8):629-643
22. Dai YG, Thomas RP, Brennan L, Luu ML, Hughes-Lika J, Reilly M, Moreno P, Obe B, Ahmed KB, Berry LN, Goin-Kochel RP, Helt MS, Barton ML, Dumont-Mathieu T, Robins DL, Fein DA. An initial trial of OPT-In-Early: An online training program for caregivers of autistic children. *Autism*. 2023 Aug;27(6):1601-1615
23. Green J, Leadbitter K, Ellis C, Taylor L, Moore HL, Carruthers S, James K, Taylor C, Balabanovska M, Langhorne S, Aldred C, Slonims V, Grahame V, Parr J, Humphrey N, Howlin P, McConachie H, Couteur AL, Charman T, Emsley R, Pickles A. Combined social communication therapy at home and in education for young autistic children in England (PACT-G): a parallel, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry*. 2022 Apr;9(4):307-320
24. Liang S, Zheng RX, Zhang LL, Liu YM, Ge KJ, Zhou ZY, Wang L. Effectiveness of parent-training program on children with autism spectrum disorder in China. *Int J Dev Disabil*. 2020 Sep 13;68(4):495-499
25. Padmanabha H, Singhi P, Sahu JK, Malhi P. Home-based Sensory Interventions in Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Indian J Pediatr*. 2019 Jan;86(1):18-25
26. Salomone E, Settanni M, McConachie H, Suma K, Ferrara F, Foletti G, Salandin A; WHO CST Team; Servili C, Adamson LB. Pilot Randomized Controlled Trial of the WHO Caregiver Skills Training in Public Health Services in Italy. *J Autism Dev Disord*. 2022 Oct;52(10):4286-4300
27. Wainer AL, Arnold ZE, Leonczyk C, Valluripalli Soorya L. Examining a stepped-care telehealth program for parents of young children with autism: a proof-of-concept trial. *Mol Autism*. 2021 May 8;12(1):32
28. Yoder PJ, Stone WL, Edmunds SR. Parent utilization of ImPACT intervention strategies is a mediator of proximal then distal social communication outcomes in younger siblings of children with ASD. *Autism*. 2021 Jan;25(1):44-57

29. Rodgers J, Goodwin J, Garland D, Grahame V, Isard L, Kernohan A, Labus M, Osborne MM, Parr JR, Rob P, Wright C, Freeston M. Coping with uncertainty in everyday situations (CUES©) to address intolerance of uncertainty in autistic children: an intervention feasibility trial. *J Autism Dev Disord*. 2022 Jul 5
30. Brian JA, Smith IM, Zwaigenbaum L, Bryson SE. Cross-site randomized control trial of the Social ABCs caregiver-mediated intervention for toddlers with autism spectrum disorder. *Autism Res*. 2017 Oct;10(10):1700-1711
31. Williams ME, Hastings RP, Hutchings J. The Incredible Years Autism Spectrum and Language Delays Parent Program: A Pragmatic, Feasibility Randomized Controlled Trial. *Autism Res*. 2020 Jun;13(6):1011-1022

FOREST PLOT_ interventi informativi e di psicoeducazione

Stress genitori

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	informative Total	TAU/no intervention Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Kuravackel 2018	0.29	0.37	23	10	30.5%	0.29 [-0.44, 1.02]
Tonge 2006	0.43	0.245	33	35	69.5%	0.43 [-0.05, 0.91]
Total (95% CI)			**56**	**45**	**100.0%**	**0.39 [-0.01, 0.79]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.10, df = 1 (P = 0.75); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.90 (P = 0.06)

Sintomi core

Study or Subgroup	informative Mean	SD	Total	TAU/no intervention Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Magana 2020	-17.1	5.8	42	-19.1	5.7	54	100.0%	0.35 [-0.06, 0.75]
Total (95% CI)			**42**			**54**	**100.0%**	**0.35 [-0.06, 0.75]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.67 (P = 0.10)

Sintomi core 8 mesi

Study or Subgroup	informative Mean	SD	Total	TAU/no intervention Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Zeng 2022	18.5	0.8	41	19.3	0.8	52	100.0%	-0.99 [-1.43, -0.56]
Total (95% CI)			**41**			**52**	**100.0%**	**-0.99 [-1.43, -0.56]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 4.47 (P < 0.00001)

Comportamento problema

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	informative Total	TAU/no intervention Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Kuravackel 2018	0.44	0.05	23	10	69.5%	0.44 [0.34, 0.54]
Magana 2020	0.13	0.2	42	52	30.5%	0.13 [-0.26, 0.52]
Total (95% CI)			**65**	**62**	**100.0%**	**0.35 [0.07, 0.63]**

Heterogeneity: Tau² = 0.03; Chi² = 2.26, df = 1 (P = 0.13); I² = 56%
Test for overall effect: Z = 2.42 (P = 0.02)

Comportamento problema 8 mesi

Study or Subgroup	informative Mean	SD	Total	TAU/no int Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Zeng 2022	-11.3	1.7	41	-13.4	1.6	52	100.0%	1.27 [0.82, 1.72]
Total (95% CI)			**41**			**52**	**100.0%**	**1.27 [0.82, 1.72]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 5.52 (P < 0.00001)

Ritenzione in trattamento

Study or Subgroup	informative Events	informative Total	TAU/no intervention Events	TAU/no intervention Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Kuravackel 2018	19	23	10	10	9.8%	0.85 [0.68, 1.07]
Magana 2020	42	54	44	55	13.9%	0.97 [0.80, 1.18]
Tonge 2006	33	35	35	35	54.9%	0.94 [0.86, 1.04]
Zeng 2022	42	54	52	55	21.5%	0.82 [0.70, 0.96]
Total (95% CI)		**166**		**155**	**100.0%**	**0.91 [0.85, 0.98]**
Total events	136		141			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.01, df = 3 (P = 0.39); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.53 (P = 0.01)

FOREST PLOT_ interventi di supporto e di sostegno

Stress genitori

Study or Subgroup	psychoeducational Mean	SD	Total	TAU/no intervention Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Benn 2012	-1.97	0.58	30	-2.25	0.55	22	11.1%	0.49 [-0.07, 1.04]
Feinberg 2014	-85.5	19.6	53	-94.2	25.6	58	11.7%	0.38 [0.00, 0.75]
Hajiabolhasani-Nargani 2016	-44.5	11.5	32	-49.7	9.2	32	11.4%	0.49 [-0.00, 0.99]
Hemdi 2017	-116.18	12.65	32	-139.4	13.34	30	11.0%	1.77 [1.17, 2.36]
Kuhlthau 2020	-4.1	2.5	20	-5.4	2.2	22	10.9%	0.54 [-0.07, 1.16]
Onyishi 2023	-7.45	4.53	48	-15.77	2.21	47	11.3%	2.31 [1.78, 2.83]
Qi 2023	-3.37	0.18	36	-4.01	0.24	37	10.7%	2.98 [2.30, 3.66]
Schwartzman 2022	8.12	8.8	17	-2.12	5.1	17	10.4%	1.39 [0.63, 2.15]
Sukuki 2014	-30.47	15.15	36	-33.55	16.98	36	11.5%	0.19 [-0.27, 0.65]
Total (95% CI)			**304**			**301**	**100.0%**	**1.15 [0.53, 1.78]**

Heterogeneity: Tau² = 0.82; Chi² = 95.81, df = 8 (P < 0.00001); I² = 92%
Test for overall effect: Z = 3.63 (P = 0.0003)

Qualità della vita- Social functioning

Study or Subgroup	psychoeducational Mean	SD	Total	TAU/no intervention Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Sukuki 2014	47.23	10.6	36	41.56	15.5	36	100.0%	0.42 [-0.04, 0.89]
Total (95% CI)			**36**			**36**	**100.0%**	**0.42 [-0.04, 0.89]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.77 (P = 0.08)

Qualità della vita- General Health

Study or Subgroup	psychoeducational Mean	SD	Total	TAU/no intervention Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Sukuki 2014	46.6	10.71	36	45.45	11.66	36	100.0%	0.10 [-0.36, 0.56]
Total (95% CI)			**36**			**36**	**100.0%**	**0.10 [-0.36, 0.56]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.43 (P = 0.67)

Qualità della vita-Vitality

Study or Subgroup	psychoeducational Mean	SD	Total	TAU/no intervention Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Sukuki 2014	45.11	10.71	36	43.32	10.69	36	100.0%	0.17 [-0.30, 0.63]
Total (95% CI)			**36**			**36**	**100.0%**	**0.17 [-0.30, 0.63]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.70 (P = 0.48)

Qualità della vita-RE (limitazione dovuta a problemi emotivi

Study or Subgroup	psychoeducational Mean	SD	Total	TAU/no intervention Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Sukuki 2014	46.79	10.16	36	43.01	13.78	36	100.0%	0.31 [-0.16, 0.77]
Total (95% CI)			**36**			**36**	**100.0%**	**0.31 [-0.16, 0.77]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.30 (P = 0.19)

Qualità della vita-Mental Health

Study or Subgroup	psychoeducational Mean	SD	Total	TAU/no intervention Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Sukuki 2014	43.81	10.82	36	43.05	11.62	36	100.0%	0.07 [-0.40, 0.53]
Total (95% CI)			**36**			**36**	**100.0%**	**0.07 [-0.40, 0.53]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.28 (P = 0.78)

Funzionamento globale

Study or Subgroup	psychoeducational Mean	SD	Total	TAU/no intervention Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Hemdi 2017	-10.4	3.6	32	-14.76	3.89	30	100.0%	1.15 [0.61, 1.69]
Total (95% CI)			**32**			**30**	**100.0%**	**1.15 [0.61, 1.69]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 4.17 (P < 0.0001)

Ritenzione in trattamento

Study or Subgroup	psychoeducational Events	Total	TAU/no intervention Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Benn 2012	30	35	22	35	14.1%	1.36 [1.02, 1.82]
Feinberg 2014	46	59	61	63	25.8%	0.81 [0.70, 0.93]
Hemdi 2017	32	34	30	33	26.4%	1.04 [0.90, 1.19]
Sukuki 2014	36	36	36	36	33.7%	1.00 [0.95, 1.05]
Total (95% CI)		**164**		**167**	**100.0%**	**1.00 [0.87, 1.15]**
Total events	144		149			

Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 13.38, df = 3 (P = 0.004); I² = 78%
Test for overall effect: Z = 0.04 (P = 0.97)

Sintomi core (comunicazione sociale, interazione sociale)

Study or Subgroup	psychoeducational Mean	SD	Total	TAU/no intervention Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Schwartzman 2022	-3.07	4.8	17	-0.73	2.1	17	100.0%	-0.62 [-1.31, 0.07]
Total (95% CI)			**17**			**17**	**100.0%**	**-0.62 [-1.31, 0.07]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.75 (P = 0.08)

Sintomi core ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi)

Study or Subgroup	psychoeducational Mean	SD	Total	TAU/no intervention Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Schwartzman 2022	-1.38	7.9	17	2.47	6.3	17	100.0%	-0.53 [-1.21, 0.16]
Total (95% CI)			**17**			**17**	**100.0%**	**-0.53 [-1.21, 0.16]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.50 (P = 0.13)

FOREST PLOT_ interventi di training

Stress dei genitori

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	training Total	tau/no interv Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Ahkani 2021	0.64	0.33	19	21	4.3%	0.64 [-0.01, 1.29]
Allen 2022	0.5	0.31	25	19	4.9%	0.50 [-0.11, 1.11]
Brian 2017	0.28	0.26	30	32	6.9%	0.28 [-0.23, 0.79]
Divan 2019	0.83	0.357	15	20	3.7%	0.83 [0.13, 1.53]
Ginn 2017	0.5	0.372	15	15	3.4%	0.50 [-0.23, 1.23]
Ibanez 2018	0.13	0.193	52	52	12.5%	0.13 [-0.25, 0.51]
Poslawsky 2015	-0.13	0.229	40	36	8.9%	-0.13 [-0.58, 0.32]
Rodgers 2022	0.56	0.3	25	23	5.2%	0.56 [-0.03, 1.15]
Salomone 2022	0.46	0.22	41	42	9.6%	0.46 [0.03, 0.89]
Solomon 2014	0.3	0.178	64	64	14.7%	0.30 [-0.05, 0.65]
Tellegen 2014	0.24	0.203	29	26	11.3%	0.24 [-0.16, 0.64]
Tonge 2006	0.39	0.239	35	35	8.2%	0.39 [-0.08, 0.86]
Williams 2020	0.12	0.27	23	28	6.4%	0.12 [-0.41, 0.65]
Total (95% CI)			**413**	**413**	**100.0%**	**0.31 [0.17, 0.44]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 10.22, df = 12 (P = 0.60); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 4.50 (P < 0.00001)

Abilità adattive

Study or Subgroup	training Mean	training SD	training Total	tau/no interv Mean	tau/no interv SD	tau/no interv Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Aldred 2004	36.9	21.2	14	28.7	16.6	14	9.6%	0.42 [-0.33, 1.17]
Bordini 2020	50.54	10.71	30	50.95	10.25	27	14.6%	-0.04 [-0.56, 0.48]
Brian 2017	72.23	12.96	30	75.77	10.18	32	15.1%	-0.30 [-0.80, 0.20]
Green 2010	60.3	15.2	74	62.8	14.8	72	20.7%	-0.17 [-0.49, 0.16]
Green 2022	62.7	11.5	121	63.9	12.8	127	23.3%	-0.10 [-0.35, 0.15]
Liang 2022	65.74	14.34	40	55.72	13.71	40	16.6%	0.71 [0.25, 1.16]
Total (95% CI)			**309**			**312**	**100.0%**	**0.05 [-0.24, 0.33]**

Heterogeneity: Tau² = 0.08; Chi² = 13.58, df = 5 (P = 0.02); I² = 63%
Test for overall effect: Z = 0.33 (P = 0.74)

Sintomi core (Comunicazione interazione sociale)

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	training Total	tau/no interv Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Ahkani 2021	0.9	0.33	19	21	5.0%	0.90 [0.25, 1.55]
Aldred 2004	0.83	0.398	14	14	3.9%	0.83 [0.05, 1.61]
Aman 2009	0.36	0.18	75	49	9.0%	0.36 [0.01, 0.71]
Brian 2017	0.21	0.25	30	32	6.9%	0.21 [-0.28, 0.70]
Dai 2022	0.45	0.299	22	24	5.7%	0.45 [-0.14, 1.04]
Divan 2019	0.47	0.346	14	20	4.7%	0.47 [-0.21, 1.15]
Ginn 2017	0.16	0.323	15	15	5.2%	0.16 [-0.47, 0.79]
Green 2010	0.26	0.288	74	72	5.9%	0.26 [-0.30, 0.82]
Green 2022	0	0.13	121	127	10.8%	0.00 [-0.25, 0.25]
Handem 2015	0.24	0.178	64	64	9.1%	0.24 [-0.11, 0.59]
Ibanez 2018	0.58	1.099	52	52	0.7%	0.58 [-1.57, 2.73]
Liang 2022	1.23	0.24	40	40	7.2%	1.23 [0.76, 1.70]
Salomone 2022	0.37	0.22	41	42	7.8%	0.37 [-0.06, 0.80]
Solomon 2014	-0.01	0.183	64	64	8.9%	-0.01 [-0.37, 0.35]
Wainer 2021	0.87	0.47	10	10	3.1%	0.87 [-0.05, 1.79]
Williams 2020	0.21	0.28	24	27	6.1%	0.21 [-0.34, 0.76]
Total (95% CI)			**679**	**673**	**100.0%**	**0.38 [0.19, 0.56]**

Heterogeneity: Tau² = 0.06; Chi² = 31.08, df = 15 (P = 0.009); I² = 52%
Test for overall effect: Z = 4.05 (P < 0.0001)

Intenzionalità comunicativa

Study or Subgroup	training Mean	training SD	training Total	tau/no interv Mean	tau/no interv SD	tau/no interv Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Green 2010	34.9	19.7	74	26	17.5	72	54.8%	0.47 [0.15, 0.80]
Yoder 2022	0.05	3.4	49	-0.06	3.1	38	45.2%	0.03 [-0.39, 0.46]
Total (95% CI)			**123**			**110**	**100.0%**	**0.28 [-0.16, 0.71]**

Heterogeneity: Tau² = 0.06; Chi² = 2.60, df = 1 (P = 0.11); I² = 62%
Test for overall effect: Z = 1.25 (P = 0.21)

Funzionamento globale

Study or Subgroup	training Mean	training SD	training Total	tau/no interv Mean	tau/no interv SD	tau/no interv Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Aldred 2004	-11.8	6.4	14	-16.1	4.4	14	41.5%	0.76 [-0.01, 1.53]
Padmanabha 2019	60.14	9.3	21	51.53	11.19	19	58.5%	0.82 [0.18, 1.47]
Total (95% CI)			**35**			**33**	**100.0%**	**0.80 [0.30, 1.29]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.02, df = 1 (P = 0.90); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 3.15 (P = 0.002)

Funzionamento globale (CGI-I)

Study or Subgroup	training Events	training Total	tau/no interv Events	tau/no interv Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Oosterling 2010	21	36	16	31	100.0%	1.13 [0.73, 1.75]
Total (95% CI)		**36**		**31**	**100.0%**	**1.13 [0.73, 1.75]**
Total events	21		16			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.55 (P = 0.58)

Sintomi core (comportamenti ristretti e attività ripetitive)

Study or Subgroup	training Mean	training SD	training Total	tau/no interv Mean	tau/no interv SD	tau/no interv Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Aman 2009	-3.2	4.09	75	-6.25	5.68	49	17.2%	0.63 [0.27, 1.00]
Brian 2017	4.67	1.56	30	4.19	1.87	32	11.8%	0.27 [-0.23, 0.78]
Grahame 2015	-38.55	7.86	23	-42	7.54	20	8.9%	0.44 [-0.17, 1.05]
Green 2010	-3	1.7	74	-3.5	1.6	72	19.5%	0.30 [-0.03, 0.63]
Green 2022	3.8	1.8	121	3.8	1.9	127	24.4%	0.00 [-0.25, 0.25]
Handem 2015	-2.48	2.06	64	-4.03	4.82	64	18.2%	0.42 [0.07, 0.77]
Total (95% CI)			**387**			**364**	**100.0%**	**0.31 [0.11, 0.52]**

Heterogeneity: Tau² = 0.03; Chi² = 9.25, df = 5 (P = 0.10); I² = 46%
Test for overall effect: Z = 2.98 (P = 0.003)

Attenzione condivisa

Study or Subgroup	training Mean	training SD	training Total	tau/no interv Mean	tau/no interv SD	tau/no interv Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Dai 2022	-0.91	0.32	22	-1.07	0.35	24	14.7%	0.47 [-0.12, 1.06]
Divan 2019	0.65	0.25	15	0.54	0.26	20	11.0%	0.42 [-0.26, 1.10]
Green 2010	64	25.7	74	55.6	25.7	72	47.3%	0.33 [-0.00, 0.65]
Salomone 2022	13.51	4.31	41	12.25	4.8	42	27.0%	0.27 [-0.16, 0.71]
Total (95% CI)			**152**			**158**	**100.0%**	**0.34 [0.12, 0.57]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.33, df = 3 (P = 0.95); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.99 (P = 0.003)

Irritabilità

Study or Subgroup	training Mean	training SD	training Total	tau/no interv Mean	tau/no interv SD	tau/no interv Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Aman 2009	-10.96	6.64	75	-14.53	9.9	49	48.6%	0.44 [0.07, 0.80]
Handem 2015	-10.81	8.46	64	-11.63	7.9	64	51.4%	0.10 [-0.25, 0.45]
Total (95% CI)			**139**			**113**	**100.0%**	**0.26 [-0.07, 0.60]**

Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 1.75, df = 1 (P = 0.19); I² = 43%
Test for overall effect: Z = 1.56 (P = 0.12)

Linguaggio ricettivo

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	training Total	tau/no interv Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Aldred 2004	2.48	0.52	14	14	4.7%	2.48 [1.46, 3.50]
Brian 2017	-0.015	0.25	30	32	10.6%	-0.01 [-0.50, 0.47]
Divan 2019	0.43	0.343	15	20	8.0%	0.43 [-0.24, 1.10]
Drew 2002	0.71	0.423	12	12	6.2%	0.71 [-0.12, 1.54]
Ginn 2017	-0.41	0.372	15	15	7.3%	-0.41 [-1.14, 0.32]
Green 2010	0.125	0.165	74	72	13.4%	0.13 [-0.20, 0.45]
Green 2022	0.03	0.13	121	127	14.6%	0.03 [-0.22, 0.28]
Oosterling 2010	0.38	0.25	36	31	10.6%	0.38 [-0.11, 0.87]
Salomone 2022	0.17	0.22	41	42	11.6%	0.17 [-0.26, 0.60]
Solomon 2014	0.12	0.178	64	64	13.0%	0.12 [-0.23, 0.47]
Total (95% CI)			**422**	**429**	**100.0%**	**0.26 [0.00, 0.52]**

Heterogeneity: Tau² = 0.10; Chi² = 26.92, df = 9 (P = 0.001); I² = 67%
Test for overall effect: Z = 1.96 (P = 0.05)

Linguaggio espressivo

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	training Total	tau/no interv Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Aldred 2004	0.33	0.377	14	14	4.2%	0.33 [-0.41, 1.07]
Brian 2017	-0.205	0.26	30	32	7.2%	-0.20 [-0.71, 0.30]
Divan 2019	0.12	0.341	15	20	4.9%	0.12 [-0.55, 0.79]
Drew 2002	0.56	0.418	12	12	3.5%	0.56 [-0.26, 1.38]
Ginn 2017	0.1	0.362	15	15	4.5%	0.10 [-0.61, 0.81]
Green 2010	0.025	0.165	74	72	11.9%	0.03 [-0.30, 0.35]
Green 2022	-0.08	0.13	121	127	14.2%	-0.08 [-0.33, 0.17]
Liang 2022	0.55	0.23	40	40	8.4%	0.55 [0.10, 1.00]
Nedf 2007	0.89	0.403	13	14	3.8%	0.89 [0.10, 1.68]
Oosterling 2010	0.21	0.244	36	31	7.8%	0.21 [-0.27, 0.69]
Salomone 2022	0.33	0.22	41	42	8.9%	0.33 [-0.10, 0.76]
Solomon 2014	-0.21	0.173	64	64	11.4%	-0.21 [-0.55, 0.13]
Yoder 2022	0.45	0.21	49	48	9.4%	0.45 [0.04, 0.86]
Total (95% CI)			**524**	**531**	**100.0%**	**0.16 [-0.00, 0.33]**

Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 19.98, df = 12 (P = 0.07); I² = 40%
Test for overall effect: Z = 1.91 (P = 0.06)

Comportamento problema

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	training Total	tau/no interv Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Allen 2022	0.79	0.32	25	19	8.1%	0.79 [0.16, 1.42]
Aman 2009	0.33	0.183	75	49	12.2%	0.33 [-0.03, 0.69]
Bordini 2020	0.07	0.25	32	34	10.0%	0.07 [-0.42, 0.56]
Ginn 2017	0.93	0.387	15	15	6.5%	0.93 [0.17, 1.69]
Green 2022	0.19	0.13	121	127	13.9%	0.19 [-0.06, 0.44]
Handem 2015	0.11	0.178	64	64	12.4%	0.11 [-0.24, 0.46]
Liang 2022	0.95	0.24	40	40	10.3%	0.95 [0.48, 1.42]
Sofronoff 2004	1.16	0.328	36	15	7.9%	1.16 [0.52, 1.80]
Tellegen 2014	0.125	0.27	28	26	9.4%	0.13 [-0.40, 0.65]
Whittingham 2008	0.975	0.275	29	30	9.3%	0.97 [0.44, 1.51]
Total (95% CI)			**465**	**419**	**100.0%**	**0.50 [0.25, 0.75]**

Heterogeneity: Tau² = 0.10; Chi² = 26.54, df = 9 (P = 0.002); I² = 66%
Test for overall effect: Z = 3.94 (P < 0.0001)

Comportamento valutato con CBCL

Study or Subgroup	training Mean	training SD	training Total	tau/no interv Mean	tau/no interv SD	tau/no interv Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Williams 2020	69.04	9	25	68.11	8.59	28	100.0%	0.10 [-0.44, 0.64]
Total (95% CI)			**25**			**28**	**100.0%**	**0.10 [-0.44, 0.64]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.38 (P = 0.70)

Qualità della vita

Study or Subgroup	training Mean	training SD	training Total	tau/no interv Mean	tau/no interv SD	tau/no interv Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Ahkani 2021	90.94	10.28	19	77.76	10.95	21	24.2%	1.21 [0.53, 1.90]
Green 2022	15.5	4.6	121	16.4	5.3	127	30.1%	-0.18 [-0.43, 0.07]
Padmanabha 2019	76.99	7.8	21	72.17	8.4	19	24.9%	0.58 [-0.05, 1.22]
Wainer 2021	108.02	8.59	10	103.2	8.06	10	20.8%	0.55 [-0.34, 1.45]
Total (95% CI)			**171**			**177**	**100.0%**	**0.50 [-0.21, 1.21]**

Heterogeneity: Tau² = 0.42; Chi² = 18.34, df = 3 (P = 0.0004); I² = 84%
Test for overall effect: Z = 1.39 (P = 0.16)

Imitazione

Study or Subgroup	training Mean	training SD	training Total	tau/no interv Mean	tau/no interv SD	tau/no interv Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Dai 2022	0.28	0.36	22	0.25	0.36	24	33.9%	0.08 [-0.50, 0.66]
Wainer 2021	8.54	4.2	10	4.4	3.92	10	17.4%	0.98 [0.04, 1.92]
Yoder 2022	6.2	3.7	49	6.1	3.2	48	48.7%	0.03 [-0.37, 0.43]
Total (95% CI)			**81**			**82**	**100.0%**	**0.21 [-0.23, 0.66]**

Heterogeneity: Tau² = 0.06; Chi² = 3.38, df = 2 (P = 0.18); I² = 41%
Test for overall effect: Z = 0.94 (P = 0.35)

Ritenzione in trattamento

Study or Subgroup	training Events	training Total	tau/no interv Events	tau/no interv Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Allen 2022	25	30	19	25	1.6%	1.10 [0.84, 1.44]
Aman 2009	70	75	47	49	10.6%	0.97 [0.89, 1.06]
Divan 2019	15	19	20	21	1.9%	0.83 [0.64, 1.07]
Ginn 2017	15	19	15	20	1.1%	1.05 [0.75, 1.48]
Grahame 2015	23	25	20	20	5.1%	0.93 [0.80, 1.07]
Green 2010	74	77	75	75	16.5%	0.96 [0.91, 1.01]
Handem 2015	49	64	50	64	3.2%	0.98 [0.81, 1.18]
Ibanez 2018	41	52	51	52	4.9%	0.80 [0.69, 0.93]
Oosterling 2010	31	40	31	35	2.7%	0.88 [0.71, 1.07]
PASHAZADEH AZARI 2019	17	19	17	19	2.5%	1.00 [0.80, 1.24]
Poslawsky 2015	40	40	37	38	12.6%	1.03 [0.96, 1.10]
Rodgers 2022	25	25	23	25	5.5%	1.09 [0.95, 1.24]
Solomon 2014	57	64	55	64	5.8%	1.04 [0.91, 1.18]
Tellegen 2014	29	35	26	29	3.0%	0.92 [0.76, 1.12]
Tonge 2006	35	35	35	35	15.8%	1.00 [0.95, 1.06]
Whittingham 2008	29	29	27	30	5.6%	1.11 [0.97, 1.27]
Williams 2020	21	29	23	28	1.5%	0.88 [0.66, 1.17]
Total (95% CI)		**677**		**629**	**100.0%**	**0.98 [0.95, 1.02]**
Total events	596		571			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 22.46, df = 16 (P = 0.13); I² = 29%
Test for overall effect: Z = 1.00 (P = 0.32)

Report di analisi economica

Activity Based Costing Analysis

L'analisi economica è stata condotta secondo le metodiche dell'Activity Based Costing (ABC). Tale strumento per la determinazione dell'assorbimento delle risorse e la successiva valutazione del costo pieno dell'intervento oggetto dell'analisi si compone di tre fasi:

1. *Identificazione delle risorse*, in cui sono identificate le risorse necessarie all'erogazione degli interventi in esame, distinguendo ruoli e tempistiche in ciascuna fase nonché i segmenti in cui è scomponibile il processo, permettendo di associare il costo relativo a ciascuna operazione effettuata, o unità di materiale utilizzata, e consentendo di calcolare il costo pieno di tali sub-attività;
2. *Misurazione dei costi*, in cui, identificate le risorse necessarie all'erogazione dei trattamenti considerati, ne è effettuata la misurazione in termini di costo facendo riferimento a fonti quali: Tariffario DRG, Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali, letteratura scientifica, etc;
3. *Valorizzazione dei risultati*: i valori monetari sono attribuiti ai rispettivi driver di costo, permettendo di determinare il valore pieno di ciascuna azione realizzata e del processo di erogazione nel suo complesso [1].

L'analisi economica considera tre macrocategorie di assorbimento risorse legate all'erogazione delle terapie oggetto di analisi:

- costi diretti relativi all'erogazione della terapia da parte dei professionisti o caregiver precedentemente formati (Tabella 1):
    - include anche le sessioni erogate dal clinico/operatore presso il domicilio del paziente;
    - si assume un'ora aggiuntiva di impegno per il clinico/operatore per ogni sessione erogata presso il domicilio del paziente
    - si assume che solo il 50% delle ore relative alle sessioni svolte a casa dai genitori con e senza la presenza del clinico/operatore siano valorizzate;
- costi indiretti relativi alle perdite di produttività del caregiver per il tempo destinato all'erogazione della terapia (Tabella 3).

I risultati sono, dunque espressi in termini di costo pieno mensile degli interventi oggetto di analisi. Nel presente studio è stata altresì condotta un'analisi univariata al fine di determinare i parametri la cui variazione determina lo scostamento maggiore rispetto ai risultati inizialmente ottenuti.

Revisione della letteratura

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura aggiornata al dicembre 2019 al fine di individuare gli studi che avessero ad oggetto analisi economiche relative al consumo di risorse in termini di tipologia di professionisti che erogano le terapie psicosociali, durata media delle sessioni, perdita di produttività da parte del paziente/caregiver per la gestione dei sintomi propri dello spettro autistico (ASD), nonché studi riguardanti analisi di costo-

efficacia sulla medesima categoria di trattamenti pasicosociali.
I dati estrapolati da tale revisione della letteratura sono stati utilizzati per informare un'analisi economica per la stima delle risorse mediamente assorbite su base annuale da un bambino/adolescente con ASD.
Dalla ricerca sistematica della letteratura condotta su CENTRAL, OVID/Medline, Embase, PsychINFO e Web of Science, EconLit.sono stati individuati 1218 studi. Di tali citazioni, 1197 sono stati esclusi in quanto non pertinenti con il quesito di ricerca e 21 studi sono stati inclusi. Di tali studi, 12 sono stati esclusi sulla base del titolo e dell'abstract e i rimanenti 9 studi sono stati valutati in full-text. Dalla lettura del full text sono stati esclusi ulteriori 6 articoli e 3 studi sono stati inclusi [5-7]. Inoltre, sono stati inclusi 27 studi dalla revisione sull'efficacia [8-34]. Quindi 30 studi in totale sono stati inclusi pertinenti per l'analisi economica dell'intervento con i genitori/caregiver.

Figura 1 - *Processo di selezione degli studi*

Analisi economica
Training professionale
Per la determinazione dei costi diretti relativi al training dei professionisti atti all'erogazione degli interventi qui considerati si è fatto ricorso al report annuale dell'*Agenzia per la Rappresentanza Negoziale nelle Pubbliche Amministrazioni* (ARAN) relativo alle retribuzioni medie pro-capite nella pubblica amministrazione e nel settore privato [4] da cui si è reperito il costo unitario orario per professionista sanitario che interviene nella formazione delle

figure direttamente coinvolte nell'erogazione. In particolare, dal momento che si è evidenziata una significativa eterogeneità delle figure coinvolte nella formazione, è stato associato un costo medio orario alle figure degli psicoterapeuti, pedagoghi (al netto di specifici riferimenti a figure cliniche), psicologi ed infermieri basando tale assunzione sul costo orario da rapporto ARAN pressoché sovrapponibile per tali figure e pari in media a €14,30. Il costo medio orario delle figure mediche, non coinvolte nella fase di training ma nelle fasi successive di erogazione degli interventi considerati nella presente valutazione economica è invece pari a €44,90. Tale costo così determinato è stato pesato per il tempo destinato da ciascuna figura alle sessioni di training (Tabella 1).

Erogazione delle terapie

Al fine di valorizzare l'assorbimento di risorse associato all'erogazione delle terapie oggetto di analisi da parte dei professionisti formati nella fase del training, è stato fatto riferimento al profilo medio di somministrazione ottenuto per ciascuna alternativa terapeutica facendo ricorso alle evidenze reperite nella letteratura scientifica (Allegato 1).

Come è possibile evincere dalla Tabella 1, i trattamenti associati al costo di erogazione maggiore risultano essere quelli psicoeducazionali (PE) con un costo per sessione pari a €414,44, mentre il gruppo di trattamenti più modesto in termini di impatto sulle risorse è quello degli informativi (INF), con un costo per sessione pari a €152,98 (Tabella 1). Il gruppo dei trattamenti del training (TR) si assesta su un profilo di assorbimento risorse medio pari a €401,38 per ciascuna sessione.

Tabella 1 – *Costo orario professionisti, n° sessioni/settimana, n° ore/settimana, costo totale/settimana, costo/sessione dei trattamenti oggetto di analisi*

		PE		INF		TR	
	Costo/ora	**N° ope.**	**Ore/sett.**	**N° ope.**	**Ore/sett.**	**N° ope.**	**Ore/sett.**
Medico	€ 44,90	1,5	9,6	2,0	12,8	1,0	26,4
Staff	€ 14,30	2,8	9,6	1,5	12,8	2,6	26,4
COSTO TOTALE (settimana)			**€ 1.036,11**		**€ 1.427,32**		**€ 2.151,42**
N° sessioni (settimana)			2,5		9,33		5,36
COSTO TOTALE (per sessione)			**€ 414,44**		**€ 152,98**		**€ 401,38**

Costi indiretti

L'analisi ha inoltre preso in considerazione la perdita di produttività in cui incorrono i caregiver dei pazienti per rendere possibile l'erogazione della terapia. Per la realizzazione di tale analisi si è assunto che i caregiver dei pazienti avessero un tasso di occupazione pari al 100%.

Tabella 2 – *Guadagno orario per classe lavorativa e distribuzione caregiver tra le classi*

lavorative

CLASSE LAVORATIVA	GUADAGNO ANNUALE [35]	GUADAGNO ORARIO*	% di caregiver di ciascuna classe lavorativa [35]
Dirigenti	€ 101.096,00	**€ 48,60**	1,30%
Manager (livello intermedio)	€ 54.136,00	**€ 26,03**	4,40%
Impiegato	€ 30.770,00	**€ 14,79**	36,00%
Lavoratore/Apprendista	€ 24.780,00	**€ 11,91**	58,30%

(*) È stata considerata una media di 40 ore lavorative settimanali

Si è altresì assunto che il gruppo di caregiver fosse distribuito, in termini di tipologia di impiego, sulla base dei dati reperiti nel report *Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019* [36] in cui è indicata la percentuale di lavoratori afferenti a quattro macroclassi di impiego, a cui corrispondono altrettante macroclassi remunerative (Tabella 3):

- dirigenti;
- manager di livello intermedio;
- impiegati;
- lavoratori/apprendisti.

Tale distribuzione è stata utilizzata per pesare la perdita di produttività oraria media dei caregiver considerando le macroclassi retributive riportate in Tabella 2.
Per la determinazione dei costi indiretti determinati dalla perdita di produttività dei caregiver, è stato necessario realizzare le seguenti assunzioni:

- indipendentemente dalla categoria di impiego, il numero di ore settimanali lavorative considerato è pari a 40;
- a seconda del trattamento diagnostico considerato, il numero di ore lavorative perse da parte del caregiver è basato sul numero di ore totale di erogazione della terapia pesato per la percentuale di trial in cui era prevista la presenza del caregiver durante le sessioni di terapia per ciascun trattamento considerato;
- tenendo conto che, per ciascuna strategia in cui il setting di erogazione è diverso dal domicilio, è necessario che il caregiver si rechi presso la struttura sanitaria: per tale ragione è stata assunta una perdita di produttività ulteriore pari ad un'ora per ogni sessione di terapia;
- si è assunto per la determinazione dei risultati del base-case che la totalità dei caregiver non sia beneficiario di Legge 104/1992.

Tabella 3 – *Perdita di produttività totale in termini di ore e di assorbimento di risorse*

mensile per tipologia di trattamento

Trattamento	Perdita di produttività (ore/mese)	Perdita di produttività (costo/mese)
SUPPORTO E SOSTEGNO	34,72	**€ 487,75**
INF. e PSICOEDUCATIVI	128,67	**€ 1.807,58**
TRAINING	62,20	**€ 873,80**

Sulla base delle assunzioni sopraelencate e le ore mensili di produttività perse riportate in Tabella 2, è stata determinata una perdita di produttività media associata all'erogazione di ciascuno dei trattamenti psicosociali considerati (Tabella 3). Come è possibile constatare dai dati ottenuti, il gruppo degli INF risulta essere il trattamento associato al più alto impatto sui costi indiretti con una perdita di produttività stimata pari a €1.807,58 mentre il gruppo dei PE è il gruppo che comporta la perdita di produttività più modesta e pari a €487,75.

Assorbimento di risorse mensile

Dall'analisi di tutti i parametri considerati nello studio, nonché del costo unitario di ciascuno di essi, è stato possibile determinare il costo pieno di gestione mediante interventi rivolti ai caregiver per la gestione di un bambino/adolescente con diagnosi di ASD. Il gruppo di trattamenti associato al più alto assorbimento di risorse è quello dei TR, con un costo mensile di €9.479,48, mentre il gruppo di terapie associate al consumo di risorse minore è quello basato sui PE, con un costo mensile pari a €4.632,19 (Tabella 4).

Tabella 4 – *Costo totale mensile per trattamento psicosociale*

Trattamento	Costo professionisti sanitari	Perdita di produttività caregiver	COSTI TOTALI
PE	€ 4.144,44	€ 487,75	**€ 4.632,19**
INF	€ 5.709,29	€ 1.807,58	**€ 7.516,87**
TR	€ 8.605,69	€ 873,80	**€ 9.479,48**

Il costo medio di gestione mensile, considerando un equo tasso di ricorso a ciascuna strategia di trattamento, è pari a €367,27.

Analisi di sensitività univariata

Al fine di ridurre l'incertezza che caratterizza i parametri considerati nell'analisi e dunque i risultati ottenuti in termini di costo medio di erogazione delle alternative psicosociali investigate, è stata condotta un'analisi di sensitività deterministica ad un via che tiene conto dei range di scostamento dei parametri analizzati.

Interventi di supporto e di sostegno

Come è possibile osservare in Figura 1, il parametro la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di medici che interviene durante ciascuna sessione: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo

medio di gestione fino a €5.279,43; al contrario, una riduzione nel numero di medici durante le sessioni comporta una riduzione del costo medio di erogazione della terapia fino a €3.984,95.

Figura 1 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – PE*

Il numero di ore dedicate da parte del genitore alla terapia rientra tra i parametri la cui variazione impatta in maniera più modesta sui risultati ottenuti nello scenario base: un aumento di tale parametro determina un aumento del costo a €4.754,13, mentre una riduzione nel numero di tali ore destinate dal caregiver implica una più modesta contrazione di risorse assorbite per un costo fino a €4.510,25.

Interventi informativi e di psicoeducazione

Come è possibile osservare in Figura 1, il parametro la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di medici che interviene durante ciascuna sessione: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €8.669,02; al contrario, una riduzione nel numero di medici durante le sessioni comporta una riduzione del costo medio di erogazione della terapia fino a €6.364,72.

Figura 2 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – INF*

Il numero di ore dedicate da parte del genitore alla terapia rientra anch'esso tra i parametri la cui variazione impatta sui risultati ottenuti nello scenario base: un aumento di tale parametro determina un aumento del costo a €7.968,76, mentre una riduzione nel numero di tali ore destinate dal caregiver implica una più modesta contrazione di risorse assorbite per un costo fino a €7.064,98.

Trattamenti di training

Come è possibile osservare in Figura 3, il parametro la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di medici che interviene durante ciascuna sessione: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €10.662,61; al contrario, una riduzione nel numero di medici durante le sessioni comporta una riduzione del costo medio di erogazione della terapia fino a €8.296,36.

Figura 3 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – TR*

Il numero di ore dedicate da parte del genitore alla terapia rientra tra i parametri la cui variazione impatta in maniera più modesta sui risultati ottenuti nello scenario base: un aumento di tale parametro determina un aumento del costo a €9.697,93, mentre una riduzione nel numero di ore destinate dal caregiver implica una più modesta contrazione di risorse assorbite per un costo fino a €9.261,04.

Costo efficacia
L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

Si proceduto, ove possibile con i dati reperiti in letteratura scientifica, a realizzare un'analisi di costo-efficacia che informasse sul profilo di sostenibilità economica dei trattamenti qui considerati rispetto alle alternative già disponibili nel setting assistenziale italiano. L'analisi di costo-efficacia ha trovato ampio utilizzo come strumento di valutazione delle politiche pubbliche, in particolare nel settore della sanità. Nel contesto della farmacoeconomia, il rapporto costo-efficacia di un intervento terapeutico o preventivo (ICER: *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) è il rapporto tra il costo dell'intervento e una misura pertinente del suo effetto. Il costo si riferisce alla risorsa spesa per l'intervento, generalmente misurata in termini monetari, la misura degli effetti dipende dall'intervento preso in considerazione (ad es.: il numero di persone guarite da una malattia, la riduzione di mm Hg della pressione arteriosa diastolica e il numero di giorni senza sintomi vissuti da un paziente). La selezione della misura di effetto appropriata dovrebbe basarsi sul giudizio clinico nel contesto dell'intervento considerato. Nell'analisi costo-utilità, cioè quella declinazione particolare di analisi costo-efficacia, la misura di effetto è espressa in termini di QALY (*Quality-Adjusted Life Years*): un QALY si genera quando un paziente sperimenta un anno di piena salute. Se il

paziente durante lo stesso orizzonte temporale non godrà di salute ottimale, il QALY da questo generato sarà minore dell'unità [2]. In particolare, nel contesto italiano, per la valutazione della costo-utilità di una alternativa terapeutica, la disponibilità a pagare per ottenere un QALY aggiuntivo rispetto a quello che si genererebbe facendo ricorso alla strategia terapeutica già disponibile nello stesso setting è pari a circa €30,000/QALY [3]. Le terapie il cui profilo di costo-efficacia supera tale soglia di spesa vengono ritenute non economicamente sostenibili dall'economia di riferimento. Nella CEA, per valutare politiche sanitarie di intervento alternative si individua una tipologia di effetti considerata rilevante per la valutazione, se ne calcola l'ammontare in termini fisici di tali effetti ricollegabile a ciascuna alternativa, si misura, per ciascun intervento, il relativo costo espresso in termini monetari, si calcolano infine gli indici di costi-efficacia. Sulla base del valore di tali indici, si decide di finanziare, laddove non si tratti di progetti che si escludano a vicenda, la politica associata al valore migliore.

L'analisi ha adattato quanto evidenziato nello studio di Byford *et al.* (2015) [6] nel contesto inglese al setting sanitario italiano. In tale studio, il trattamento PACT, rientrante nel gruppo delle strategie psicoeducazionali, in associazione con il *treatment-as-usual* (TAU) è stato confrontato con il ricorso esclusivo al TAU. L'ipotesi è che i costi aggiuntivi di PACT sarebbero stati compensati dal miglioramento dimostrato dai pazienti rispetto al ricorso alla sola TAU. L'analisi prende in considerazione un orizzonte temporale di un anno. I costi mensili ottenuti mediante determinazione del profilo medio di erogazione di PACT e TAU sono stati riparametrati su base annuale. Anche la misura di outcome considerata in Byford (miglioramento significativo calcolato mediante scala ADOS-G) è stato riparametrato considerando un orizzonte temporale pari a 12 mesi. Per la determinazione della costo-efficacia del trattamento PACT+TAU è stata considerata una soglia massima di disponibilità a pagare (*Willingess-to-pay – WTP*) pari a €450 per ogni incremento percentuale pari a 1. Dato l'esiguo orizzonte temporale considerato, non si è fatto ricorso a tassi di sconto per costi e outcome.

Tabella 6 – *Risultati analisi costo-efficacia*

Trattamento	*Costi Totali*	*Meaningful improvement*	*Delta efficacia*	*Delta costo*	*ICER*
PACT + TAU	€ 33.293,22	49% [6]	-	-	
TAU	€ 28.523,02	38% [6]	11%	€ 4.770,20	**€ 430,64**

Mediante la metodologia sopra descritta è stato possibile determinare il profilo di costo-efficacia della combinazione PACT+TAU rispetto alla TAU nel setting sanitario italiano. I risultati dell'analisi sono riportati in Tabella 6: la combinazione di trattamenti è associato ad un differenziale positivo di costo pari a €4.770,20. Nell'orizzonte temporale considerato, il differenziale di efficacia risulta pari all'11%.

Figura 6 - *Cost-effectiveness plane*

L'individuazione di tali valori ha permesso di determinare un rapporto incrementale di costo-efficacia pari a €430,64, facendo risultare il trattamento sostenibile per l'economia di riferimento considerando una soglia di WTP pari a €450 per un miglioramento di 1% sulla scala ADOS-G.

L'adattamento ha inoltre incluso la realizzazione di un'analisi probabilistica multivariata che consentisse di valorizzare l'incertezza che caratterizza i parametri inclusi nel modello di costo-efficacia. In particolare, sono state realizzate 1.000 simulazioni facendo variare casualmente il valore assoluto delle variabili modellizzate: come è possibile evincere dalla Figura 6, circa la metà di tali simulazioni ricade nel profilo della costo-efficacia, mentre le simulazioni residue ricadono al di sopra della soglia di spesa massima considerata.

Tale risultato è ulteriormente rimarcato in Figura 7 dalla curva di accettabilità della costo-efficacia, dalla quale si evince che, per una soglia di spesa pari a €450 per un miglioramento percentuale di un punto nella scala ADOS-G, la probabilità di costo-efficacia del trattamento è pari a circa il 50%. Tale risultato risulta in linea con quello ottenuto in Byford *et al.* (2015) [6] nel setting sanitario inglese.

CONCLUSIONI

La presente analisi ha cercato di determinare, a livello più alto di accuratezza, mediante la realizzazione di una analisi della letteratura disponibile e la conduzione di un'analisi economica, i costi associati all'erogazione di alcuni interventi rivolti ai caregiver per la gestione dei bambini/adolescenti con diagnosi di ASD. Da tale analisi è emerso che l'assorbimento di risorse mensile medio è pari a €7.209,52 per tutte le strategie terapeutiche. In particolare, la terapia associata all'assorbimento di risorse più alto è risultata quella basata sull'utilizzo dei afferenrti al gruppo del training (*TR)* (€9.479,48), mentre l'alternativa basata sull'utilizzo degli interventi di supporto e sostegno comporta il costo mensile più basso e pari a €4.632,19. Dal punto di vista della perdita di produttività da parte del caregiver, è il ricorso agli interventi del gruppo Iinformativi e psicoeducazione che implica l'assorbimento di risorse più elevato (€1.807,58), mentre il gruppo degli interventi di supporto e sostegno è associato al minor costo pari a €487,75.
I dati impiegati per la stima dell'assorbimento delle risorse associate all'impiego delle strategie psicosociali analizzate derivano da trial clinici in cui le alternative sono state studiate in campioni di bambini/adolescenti con diagnosi di autismo o, in mancanza di trial clinico, reperiti in letteratura grigia. Al fine di irrobustire ulteriormente i risultati ottenuti, è stata condotta su tali parametri un'analisi di sensitività univariata, per individuare le variabili la cui variazione comporta una significativa variazione dei valori medi stimati.
Inoltre, per quanto riguarda il trattamento PACT+TAU, è stato possibile, sulla base dei dati reperiti nella letteratura scientifica, adattare un modello di costo-efficacia al setting

Figura 7 - *Cost-effectiveness acceptability curve*

sanitario italiano. In particolare, la combinazione dei trattamenti risulta sostenibile per il Sistema Sanitario Nazionale rispetto al ricorso esclusivo alla TAU per una disponibilità a pagare pari a €450, essendo la combinazione associata ad un ICER di €430,64.

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie

Qual'è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?

La più importante criticità nella corretta determinazione dei costi associati all'erogazione di tali terapie consiste nell'elevata variabilità riscontrata in letteratura relativa al metodo di gestione dei partecipanti, all'identificazione dei professionisti coinvolti nel processo di cura nonché alla durata e alla frequenza di trattamento e alla percentuale di sessioni erogate presso la clinica o presso il domicilio del paziente. Per ogni trattamento esistono, infatti, linee guida generiche per la corretta erogazione degli stessi che vengono applicate in maniera differente da ciascuna struttura sulla base sia della disponibilità di risorse (in termini di personale coinvolto, spazi, ecc…) sia del grado di gravità della condizione che caratterizza il campione coinvolto. Tale variabilità determina un elevato grado di incertezza riguardo i costi associati ai trattamenti: tale scenario rende dunque auspicabile sia la realizzazione di studi più accurati che colmino le lacune riscontrate in letteratura sia la determinazione di linee guida più precise che consentano di applicare i trattamenti nelle varie strutture con un grado inferiore di variabilità.

BIBLIOGRAFIA

1. Ruggeri M, Basile M, Armuzzi A, Cicchetti A. Activity-based costing and budget analysis of vedolizumab versus conventional treatments in ulcerative colitis and Crohn's disease: Analisi Organizzativa e di Budget Dell'introduzione di Vedolizumab Vs Terapie Tradizionali in Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn. *Global & Regional Health Technology Assessment*. 4 agosto 2017;4(1):88–99
2. Drummond M, McGuire A. Economic Evaluation in Health Care: Merging Theory with Practice. Oxford University Press; 2001. 304 pag
3. Ruggeri M, Basile M, Zini A, Mangiafico S, Agostoni EC, Lobotesis K, Saver J, Coretti S, Drago C, Cicchetti A. Cost-effectiveness analysis of mechanical thrombectomy with stent retriever in the treatment of acute ischemic stroke in Italy. *J Med Econ*. 2018 Sep;21(9):902-911
4. Agenzia per la Rappresentanza Negoziale nelle Pubbliche Amministrazioni; Retribuzioni Medie Pro-Capite nella Pubblica Amministrazione e nel Settore

Privato – Disponibile a: https://www.aranagenzia.it/statistiche-e-pubblicazioni/dati-statistici.html;
5. Beaudoin AJ, Sébire G, Couture M. Parent-mediated intervention tends to improve parent-child engagement, and behavioral outcomes of toddlers with ASD- positive screening: A randomized crossover trial. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 10 luglio 2019;66:101 416
6. Byford S, Cary M, Barrett B, Aldred CR, Charman T, Howlin P, Hudry K, Leadbitter K, Le Couteur A, McConachie H, Pickles A, Slonims V, Temple KJ, Green J; PACT Consortium. Cost-effectiveness analysis of a communication-focused therapy for pre-school children with autism: results from a randomised controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2015 Dec 21;15:316
7. Muratori F, Narzisi A; IDIA Group. Exploratory study describing 6 month outcomes for young children with autism who receive treatment as usual in Italy. *Neuropsychiatr Dis Trea*t. 2014 Apr 8;10:577-86
8. Benn R, Akiva T, Arel S, Roeser RW. Mindfulness training effects for parents and educators of children with special needs. Dev Psychol. 2012 Sep;48(5):1476-87
9. Feinberg E, Augustyn M, Fitzgerald E, Sandler J, Ferreira-Cesar Suarez Z, Chen N, Cabral H, Beardslee W, Silverstein M. Improving maternal mental health after a child's diagnosis of autism spectrum disorder: results from a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2014 Jan;168(1):40-6
10. Hemdi A, Daley D. The Effectiveness of a Psychoeducation Intervention delivered via WhatsApp for mothers of children with Autism Spectrum Disorder (ASD) in the Kingdom of Saudi Arabia: A randomized controlled trial. *Child Care Health Dev*. 2017 Nov;43(6):933-941
11. Timmons LN (2015). The effectiveness of a gratitude intervention at improving well-being for parents of children with autism spectrum disorder (Doctoral dissertation, Texas Christian University)
12. Suzuki M, Yamada A, Watanabe N, Akechi T, Katsuki F, Nishiyama T, Imaeda M, Miyachi T, Otaki K, Mitsuda Y, Ota A, Furukawa TA. A failure to confirm the effectiveness of a brief group psychoeducational program for mothers of children with high-functioning pervasive developmental disorders: a randomized controlled pilot trial. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014 Jun 30;10:1141-53
13. Hajiabolhasani-Nargani Z, Najafi M, Mehrabi T. Effect of mobile parenting skills education on anxiety of the mothers with autistic children. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2016 Nov-Dec;21(6):572-576
14. Connolly SC. Web-based training in behavioral interventions: Examining knowledge and empowerment in parents of children with autism spectrum disorder (dissertation on the internet). Muncie, Indiana: Ball State University; 2015. Disponibile all'indirizzo: https://cardinalscholar.bsu.edu/bitstream/handle/123456789/199818/ConnollyS_2015-3_BODY.pdf?sequence=1&isAllowed=y
15. Kuravackel GM, Ruble LA, Reese RJ, Ables AP, Rodgers AD, Toland MD. COMPASS

for Hope: Evaluating the Effectiveness of a Parent Training and Support Program for Children with ASD. *J Autism Dev Disord*. 2018 Feb;48(2):404-416

16. Magaña S, Lopez K, Salkas K, Iland E, Morales MA, Garcia Torres M, Zeng W, Machalicek W. A Randomized Waitlist-Control Group Study of a Culturally Tailored Parent Education Intervention for Latino Parents of Children with ASD. *J Autism Dev Disord*. 2020 Jan;50(1):250-262
17. Tonge B, Brereton A, Kiomall M, Mackinnon A, King N, Rinehart N. Effects on parental mental health of an education and skills training program for parents of young children with autism: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 May;45(5):561-569
18. Aldred C, Green J, Adams C. A new social communication intervention for children with autism: pilot randomised controlled treatment study suggesting effectiveness. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004 Nov;45(8):1420-30
19. Aman MG, McDougle CJ, Scahill L, Handen B, Arnold LE, Johnson C, Stigler KA, Bearss K, Butter E, Swiezy NB, Sukhodolsky DD, Ramadan Y, Pozdol SL, Nikolov R, Lecavalier L, Kohn AE, Koenig K, Hollway JA, Korzekwa P, Gavaletz A, Mulick JA, Hall KL, Dziura J, Ritz L, Trollinger S, Yu S, Vitiello B, Wagner A; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Medication and parent training in children with pervasive developmental disorders and serious behavior problems: results from a randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 Dec;48(12):1143-54.. Erratum in: J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2010 Jul;49(7):727
20. Drew A, Baird G, Baron-Cohen S, Cox A, Slonims V, Wheelwright S, Swettenham J, Berry B, Charman T. A pilot randomised control trial of a parent training intervention for pre-school children with autism. Preliminary findings and methodological challenges. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2002 Dec;11(6):266-72
21. Ginn NC, Clionsky LN, Eyberg SM, Warner-Metzger C, Abner JP. Child-Directed Interaction Training for Young Children With Autism Spectrum Disorders: Parent and Child Outcomes. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2017 Jan-Feb;46(1):101-109
22. Grahame V, Brett D, Dixon L, McConachie H, Lowry J, Rodgers J, Steen N, Le Couteur A. Managing repetitive behaviours in young children with autism spectrum disorder (ASD): pilot randomised controlled trial of a new parent group intervention. *J Autism Dev Disord*. 2015 Oct;45(10):3168-82
23. Ibañez LV, Kobak K, Swanson A, Wallace L, Warren Z, Stone WL. Enhancing interactions during daily routines: A randomized controlled trial of a web-based tutorial for parents of young children with ASD. *Autism Res*. 2018 Apr;11(4):667-678
24. Nefdt N, Koegel R, Singer G, Gerber M. The Use of a Self-Directed Learning Program to Provide Introductory Training in Pivotal Response Treatment to Parents of Children With Autism. *Journal of Positive Behavior Interventions*. 1 gennaio 2010;12(1):23–32
25. Oosterling I, Visser J, Swinkels S, Rommelse N, Donders R, Woudenberg T, Roos S,

van der Gaag RJ, Buitelaar J. Randomized controlled trial of the focus parent training for toddlers with autism: 1-year outcome. *J Autism Dev Disord*. 2010 Dec;40(12):1447-58

26. Pashazadeh Azari Z, Hosseini SA, Rassafiani M, Samadi SA, Hoseinzadeh S, Dunn W. Contextual Intervention Adapted for Autism Spectrum Disorder: An RCT of a Parenting Program with Parents of Children Diagnosed with Autism Spectrum Disorder (ASD). *Iran J Child Neurol*. 2019 Fall;13(4):19-35
27. Poslawsky IE, Naber FB, Bakermans-Kranenburg MJ, van Daalen E, van Engeland H, van IJzendoorn MH. Video-feedback Intervention to promote Positive Parenting adapted to Autism (VIPP-AUTI): A randomized controlled trial. Autism. 2015 Jul;19(5):588-603
28. Handen BL, Aman MG, Arnold LE, Hyman SL, Tumuluru RV, Lecavalier L, Corbett-Dick P, Pan X, Hollway JA, Buchan-Page KA, Silverman LB, Brown NV, Rice RR Jr, Hellings J, Mruzek DW, McAuliffe-Bellin S, Hurt EA, Ryan MM, Levato L, Smith T. Atomoxetine, Parent Training, and Their Combination in Children With Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015 Nov;54(11):905-15
29. Solomon R, Van Egeren LA, Mahoney G, Quon Huber MS, Zimmerman P. PLAY Project Home Consultation intervention program for young children with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *J Dev Behav Pediatr*. 2014 Oct;35(8):475-85
30. Tellegen CL, Sanders MR. A randomized controlled trial evaluating a brief parenting program with children with autism spectrum disorders. *J Consult Clin Psychol*. 2014 Dec;82(6):1193-200
31. Whittingham K, Sofronoff K, Sheffield J, Sanders MR. Stepping Stones Triple P: an RCT of a parenting program with parents of a child diagnosed with an autism spectrum disorder. *J Abnorm Child Psychol*. 2009 May;37(4):469-80
32. Sofronoff K, Leslie A, Brown W. Parent management training and Asperger syndrome: a randomized controlled trial to evaluate a parent based intervention. *Autism*. 2004 Sep;8(3):301-17
33. Divan G, Vajaratkar V, Cardozo P, Huzurbazar S, Verma M, Howarth E, Emsley R, Taylor C, Patel V, Green J. The Feasibility and Effectiveness of PASS Plus, A Lay Health Worker Delivered Comprehensive Intervention for Autism Spectrum Disorders: Pilot RCT in a Rural Low and Middle Income Country Setting. *Autism Res*. 2019 Feb;12(2):328-339
34. Bearss K, Burrell TL, Stewart L, Scahill L. Parent Training in Autism Spectrum Disorder: What's in a Name? *Clin Child Fam Psychol Rev*. giugno 2015;18(2):170–82
35. Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019: L'analisi del mercato retributivo Italiano – dati aggiornati al secondo semestre 2018 –

ALLEGATO 1 -analisi economica

Supporto e sostegno

	STAFF			CLINICA		CASA	
SOURCE	**Operatori**	**Clinici**	**Genitori***	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sess/sett**
Benn 2012	1		1	150	2		
Feinberg 2014	1		1			30#	6#
Hemdi 2017	1		1	60	0,25	30#	1#
Timmons 2012			1			15	3
Suzuki 2014	4	2	1	120	4		
Hajiabolhasani-Nargani 2016			1				7
Beaudoin 2019	1		1			60#	1#
Byford 2015	9		1	150	0,75		
Muratori 2014		1	1	140	5		
Profilo medio	**2,83**	**1,5**	**1**	**124**	**2,50**	**33,75**	**3,6**

(*) L'1 indica la presenza dei genitori/caregiver durante le sessioni erogate con i clinici/operatori
(#) Sessioni domiciliari in cui interviene anche l'operatore/clinico

Informativi e psicoeducativi

	STAFF			CLINICA		CASA	
SOURCE	**Operatori**	**Clinici**	**Genitori***	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sess/sett**
Connolly 2015			1			480	4
Kuravackel 2018		2	1	90	4		
Magana 2020	1		1		14		1
Tonge 2006	2		1	75	10		
Profilo medio	**1,5**	**2**	**1**	**82,5**	**9,33**	**480**	**2,5**

(*) L'1 indica la presenza dei genitori/caregiver durante le sessioni erogate con i clinici/operatori

Training

	STAFF			CLINICA		CASA	
SOURCE	**Operatori**	**Clinici**	**Genitori***	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sess/sett**
Aldred 2004	3		1		0,37	30#	7#
Aman 2009	3		1		8	75#	11#
Drew 2002	4		1	180	1	45	7
Ginn 2017			1	67,5	2		
Grahame 2015	1		1	120	8		
Ibanez 2018			1			60	1
Nefdt 2007	2		1			66	0,75

Oosterling 2010	2		1			180	0,17
Pashazadeh 2019	2		1	45	10		
Poslawsky 2015			1			75	2
Handen 2015	2		1	75	0,25		
Solomon 2014	6	1	1			120#	7#
Tellegen 2014	2		1	58,25	4		
Whittingham 2008			1				
Green 2010			1				
Sofronoff 2004	3		1	60	1		
Divan 2019	3		1			22,5	3
Bearss 2015	1		1			75	2,75
Tonge 2006	2		1	75	10		
Profilo medio	**2,57**	**1**	**1**	**85,09**	**5,36**	**74,85**	**4,17**

(*) L'1 indica la presenza dei genitori/caregiver durante le sessioni erogate con i clinici/operatori
(#) Sessioni domiciliari in cui interviene anche l'operatore/clinico

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: “In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare interventi per i genitori/caregiver piuttosto che non usare interventi per i genitori/caregiver?”
Sulla base di questa valutazione, che ha tenuto conto della natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all’argomento della LG 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 non ha determinato la sussistenza di conflitti tali da necessitare la misura dell'esclusione dalla partecipazione alla formulazione dei giudizi sui criteri del framework EtD e alla votazione sulle raccomandazioni.

Consultazione pubblica

La consultazione pubblica sugli interventi terapeutici abilitativi riabilitativi si è svolta dal 28 novembre 2022 al 27 dicembre 2022. 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).

Il questionario utilizzato per questa consultazione ha previsto anche una domanda aperta ed 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”. Di seguito vengono riportati i risultati della consultazione pubblica.

INTERVENTI PER I GENITORI: INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA	
Domanda	**Media dei punteggi assegnati**
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.	**4,6**
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.	**4,6**
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.	**4**
Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile).	

N°	Nome_stakeholder	Commenti	Risposta del Panel
1	ETS HEKAUXILIUM ADERENTE FISH		
2	Fondazione Marino per l'Autismo ONLUS	Utilizzo questo spazio per una nota di carattere generale (che non chiedo sia trascritta nel testo finale della LG) Il metodo GRADE per l'elaborazione delle presenti LG ha costretto il panel a formulare delle raccomandazioni parimenti deboli per tutti i quesiti psicoeducativi oggetto di questa consultazione. La ragione risiede nel meccanismo di valutazione delle prove di efficacia ma ciò che è veramente mancato è il coraggio del Panel di fare ricorso alla pratica clinica permettendo di differenziare il peso di ogni raccomandazione per ogni singolo trattamento. Così come formulate rendono superflua la considerazione delle LG sulla scelta del trattamento. Questa considerazione di carattere generale mi ha indotto a formulare delle note per le raccomandazioni (vedi 1.1- 2.1-3.1-4.1-5.1-6.1) e che chiedo formalmente che vengano considerate e pubblicate. Ritengo che la pubblicazione delle sopracitate note come stakeholder possano permettere alle Lg di diventare uno strumento utile di consultazione.	Il Panel ha formulato delle raccomandazioni condizionate poiché la letteratura scientifica valutata riporta per gli interventi esaminati delle prove di efficacia bassa o molto bassa nelle diverse misure di esito considerate.
3	Marco Basile	Non ho mai sentito nessuno in Italia parlare di Cannabis Medicale ed Autismo, ma solo di un uso smodato di farmaci off label.....che danno dipendenza e declino cognitivo, quando potremmo migliorare lo stato di salute del 50% dei ragazzi autistici(solo uno su due è respoder al CBD)	Il Panel ha prioritizzato un quesito sull'efficacia dell'utilizzo di interventi comprensivi basati sui principi dell'ABA e ha formulato una

	https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.979403/full?&utm_source=Email_to_authors_&utm_medium=Email&utm_content=T1_11.5e1_author&utm_campaign=Email_publication&field=&journalName=Frontiers_in_Pharmacology&id=979403	**raccomandazione a favore sull'utilizzo degli interventi comprensivi basati sui principi dell'ABA.** Il Panel ha valutato il commento degli stakeholder e ha verificato che, alla data delle presenti linee Guida, l'utilizzo di cannabis medicale per bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico **non è raccomandato da nessuna Linea Guida internazionale** e osserva che questo intervento è limitato ad iniziative di ricerca. Il Panel ha preso visione della letteratura recentemente pubblicata sulla tematica. Tra i documenti citati si fa riferimento a: **Silva et al. 2022** Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review. Trends Psychiatry Psychother. 2022 Jun 13;44:e20200149. doi: 10.47626/2237-6089-2020-0149. PMID: 34043900. Nell'abstract della revisione sistematica, gli Autori indicano che sono necessari studi clinici randomizzati, in cieco e controllati con placebo per chiarire i risultati sugli effetti della cannabis e dei suoi cannabinoidi nei soggetti con ASD "..*Cannabis and*

		cannabinoids may have promising effects in the treatment of symptoms related to ASD, and can be used as a therapeutic alternative in the relief of those symptoms. However, randomized, blind, placebo-controlled clinical trials are necessary to clarify findings on the effects of cannabis and its cannabinoids in individuals with ASD". Nella discussione, facendo riferimento ad alcuni articoli prodotti dal gruppo di Autori indicati dallo stakeholder, gli Autori dichiarano che il lavoro condotto nel 2019 da Aran *et al.* (Lower circulating endocannabinoid levels in children with autism spectrum disorder. Mol Autism. 2019; 10:1-11.) ha mostrato una forte evidenza che i livelli sierici di alcuni endocannabinoidi, principalmente l'AEA e i suoi composti strutturalmente correlati, sono sostanzialmente ridotti nelle persone con ASD, indipendentemente dal gruppo di età o dal sesso. Gli stessi Autori aggiungono che lo studio presenta diverse limitazioni: studio retrospettivo non controllato su un sottogruppo di bambini con problemi comportamentali gravi e refrattari; i partecipanti hanno

		utilizzato diverse varietà di cannabis di diversi coltivatori e un'ampia gamma di dosi di CBD e THC; il numero di partecipanti non era sufficientemente ampio per valutare l'impatto del trattamento su diversi sottogruppi di ASD. *"A study conducted in 2019 by Aran et al.[25] showed strong evidence that serum levels of certain endocannabinoids, mainly AEA and its structurally related compounds, are substantially reduced in people with ASD, regardless of age group or gender. That study has several limitations: uncontrolled retrospective study of a subgroup of children with severe and refractory behavioral problems; participants used several cannabis strains from different growers and a wide range of doses of CBD and THC; and the number of participants was not large enough to assess the impact of treatment on different subgroups of ASD"*. - **Guidance on the Suggested Use of Medical Cannabis Autism** - Department of Health and Human Services Center for Medical Cannabis https://medicalcannabis.utah.gov/wp-content/uploads/202

		2/06/Autism_v1_Final.pdf Nel documento, viene riportato che alla data di Marzo 2021, esistono limitati rapporti osservazionali (Aran *et al.*, 2018; Schleider *et al.*, 2019; Barchal *et al.*, 2019) e uno studio controllato con placebo (Aran *et al.* 2021) che mostrano possibili benefici a breve termine di una preparazione a base di estratto di cannabis a predominanza di cannabidiolo somministrato per via orale con un rapporto CBD:THC di 20:1, nel trattamento di problemi di agitazione e altri comportamenti gravi in bambini e giovani adulti con ASD che sono stati refrattari ai trattamenti standard. Non esistono dati clinici relativi alla sicurezza o all'efficacia a lungo termine della cannabis o dei cannabinoidi nel trattamento di agitazione o di altri gravi problemi comportamentali in individui con ASD. Sulla base dei limitatissimi dati clinici a breve termine sopra descritti e dell'assenza di studi clinici sull'efficacia o la sicurezza a lungo termine, il Cannabis Research Review Board conclude che attualmente non esistono prove sufficienti per

		sostenere o confutare la conclusione che la cannabis terapeutica o i cannabinoidi siano efficaci o inefficaci nel trattamento di agitazione nei soggetti con disturbo dello spettro autistico. "*As of March 2021, there is no evidence from clinical trials to support the conclusion that medical cannabis or cannabinoids are useful or effective in the treatment of the core symptoms of ASD. There are limited observational reports (Aran et al., 2018; Schleider et al., 2019; Barchal et al., 2019) and one placebo-controlled trial (Aran et al. 2021) showing possible short-term benefits of an orally-administered cannabidiol-predominant cannabis extract preparation with a CBD:THC ratio of 20:1, in the treatment of comorbid problems with agitation and other severe behaviors in children and young adults with ASD that have been refractory to standard treatments. There are no clinical data regarding the long-term safety or efficacy of cannabis or cannabinoids in the treatment of comorbid symptoms of agitation or other severe behavioral problems in individuals with ASD. Based on very limited short-term clinical data outlined above,*

			and no clinical studies looking at long-term efficacy or safety, the Cannabis Research Review Board concludes that currently there is insufficient evidence to support or refute the conclusion that medical cannabis or cannabinoids are effective or ineffective in the treatment for comorbid symptoms of agitation in individuals with autism spectrum disorder. "
4	AMICO-DI	Ritengo l'indicazione perfettamente allineata alla letteratura in essere	-
5	ANGSA APS/Onlus	Nota di carattere generale che non chiediamo venga trascritta nel testo finale della LG. Il metodo GRADE per l'elaborazione delle presenti LG ha costretto il panel a formulare delle raccomandazioni parimenti deboli per tutti i quesiti psicoeducativi oggetto di questa consultazione. La ragione risiede nel meccanismo di valutazione delle prove di efficacia ma ciò che è veramente mancato è il coraggio del Panel di fare ricorso alla pratica clinica permettendo di differenziare il peso di ogni raccomandazione per ogni singolo trattamento. Così come formulate rendono superflua la considerazione delle LG sulla scelta del trattamento. Questa considerazione di carattere generale ha indotto a formulare delle note per le raccomandazioni (vedi 1.1- 2.1-3.1-4.1-5.1-6.1) e che chiediamo formalmente vengano considerate e pubblicate . Riteniamo che la pubblicazione delle sopracitate note come stakeholder possano permettere alle Lg di diventare uno strumento utile di consultazione.	Il Panel osserva che il commento dello stakeholder n.5 si sovrappone a quello fornito dallo stalkeholder n.2 Si veda risposta fornita allo stakeholder n.2.
6	Ambulatorio Minori di Fondazione Sospiro		
7	ACT-Italia	è auspicabile la produzione di materiale per i genitori da parte di ISS	-

8	AITNE-Associazione Italiana Terapisti della Neuro e Psicomotricita' dell'età evolutiva		
9	A.I.T.O. (Associazione Italiana di Terapia Occupazionale)	Siamo pienamente d'accordo con quanto affermato, tra le informazioni scientifiche aggiornate, rispetto a quanto già detto, potrebbe essere inserito che: il trattamento in Integrazione Sensoriale secondo Ayres (ASI ®) rappresenta una pratica clinica basata su prove di efficacia per i bambini dai 5 ai 21 anni con autismo. *A systematic review of ayres sensory integration intervention for children with autism Sarah A. Schoen, Shelly J. Lane, Zoe Mailloux, Teresa May-Benson, L. Dianne Parham, Susanne Smith Roley, Roseann C. Schaaf First published: 12 December 2018 https://doi.org/10.1002/aur.2046Citations: 60	Il Panel ha elaborato una lista di quesiti clinici ed ha effettuato una prioritizzazione degli stessi attraverso un processo di votazione trasparente. Il quesito indicato dagli stakeholder non rientra tra quelli prioritizzati dal Panel. Il Panel concorda che la pratica di informare i genitori/caregiver consiste nel fornire le informazioni scientifiche aggiornate sul disturbo dello spettro dell'autismo, sui bisogni specifici e sulle peculiarità del funzionamento del bambino/adolescente con disturbo dello spettro autistico, sui diritti della persona, sulla rete dei servizi disponibili sul territorio e sulla necessità di costruire precocemente un progetto di vita personalizzato.
10	Opera don Orione		
11	FIDA	Ritengo che sia fondamentale formare i genitori e fornire loro adeguate strategie di gestione dei propri figli. Ritengo assolutamente importante, inoltre, che gli stessi genitori siano supportati, in special modo nei primi anni dalla diagnosi ed ogni qual volta vi siano delle criticità che compromettono il benessere del bambino/ragazzo autistico ma anche dell'intero nucleo familiare (genitori e siblings). Per quanto concerne, invece, l'utilizzo dei genitori come terapisti dei propri figli, penso che non tutti siano in grado di realizzarlo efficacemente, anche a parità di formazione. Spesso ansia, condizioni familiari e carico di cura impediscono di ricoprire il doppio ruolo.	Il Panel ha indicato che la pratica di informare i genitori/caregiver consiste nel fornire le informazioni scientifiche aggiornate sul disturbo dello spettro dell'autismo, sui bisogni specifici e sulle peculiarità del funzionamento del bambino/adolescente con disturbo dello spettro autistico, sui diritti della persona,

			sulla rete dei servizi disponibili sul territorio e sulla necessità di costruire precocemente un progetto di vita personalizzato. Il Panel ha valutato il commento dello stakeholder ed ha ritenuto di inserire una specifica all'interno del testo per chiarire che gli interventi per i genitori devono essere implementati tenendo conto della compliance della famiglia.
12	Commissione di Albo Nazionale Educatori Professionali	Si concorda sulla necessità di informazione ai genitori/caregiver da parte dei clinici e dell'equipe curante. Questa pratica è necessaria soprattutto in fase di diagnosi ed inizio di presa in carico nei percorsi di cura poiché i genitori hanno un profondo smarrimento e rischiano di incorrere in risposte non esaustive e/o fuorvianti rispetto al loro bambino e ai suoi bisogni, un esempio di ciò è la ricerca autonoma che molti genitori fanno su internet. Importanti sono le pratiche di psicoeducazione che come Educatori Professionali ci troviamo a realizzare nei Servizi, come facenti parte dell'equipe curante, con gruppi di genitori con figli con ASD. Nel percorso di psicoeducazione in gruppo si possono sommare alla necessità di informazione e di conoscenza dei bisogni specifici del proprio figlio la possibilità di confronto e scambio con altri genitori che condividono la stessa esperienza. Queste pratiche devono essere necessariamente promosse e condotte in ambito sanitario ed essere coordinate da personale adeguatamente formato e riconosciuto, come raccomandato dal Panel anche per altre metodologiche.	Il Panel ha esaminato il commento dello stakeholder e ha reso esplicito nel testo dell'implementazione che il personale sanitario che effettua gli interventi inclusi nella presente Linea Guida deve essere adeguatamente formato.
13	AITeRP		
14	SIDIN		
15	CABAU, cooperativa sociale onlus		
16	ANUPI TNPEE		
17	paolo moderato IESCUM		
18	SIACSA		

19	Università degli Studi di Enna Kore		
20	Ceron Davide_ANEP	Sulle tecniche di parent training si ritiene utile segnalare: Cappiello, M. R. (2021). Procedure di parent training : la collaborazione della famiglia come fattore prognostico facilitante il buon esito di un trattamento Aba. Phenomena Journal - Giornale Internazionale Di Psicopatologia, Neuroscienze E Psicoterapia, 3(2), 81–92. https://doi.org/10.32069/PJ.2021.2.136	Il Panel ha esaminato il commento dello stakeholder. La referenza non indica uno studio RCT.
21	AIAMC	I genitori dei bambini e degli adolescenti con disturbo ASD dovrebbero ricevere interventi di supporto ABA che implicano formazione e coinvolgimento dei genitori (1). Gli studi sul modello UCLA prevedono che i genitori possono accelerare l'apprendimento generalizzandolo. Nello studio di Cohen *et al.* (2) i genitori venivano incoraggiati a partecipare a tutti i livelli di intervento. Alcune ricerche indicano che i bambini i cui genitori erano formati continuavano a migliorare, mentre i bambini istituzionalizzati regredivano (3). Lovaas (4) riporta che i genitori di bambini con autismo hanno una riduzione più marcata dello "stress". Numerose ricerche rivelano che la formazione dei genitori come tutor comportamentali esperti dei propri figli porta a risultati comparabili a quelli dei professionisti o addirittura superiori (7, 8). 1.Berkowitz, B. P., & Graziano, A. M. (1972). Training parents as behavior therapists: A review. Behaviour Research and Therapy, 10(4), 297-317. 2. Cohen, H., *et al.* (2006). Early intensive behavioral treatment: Replication of the UCLA model in a community setting. Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics, 27(2), S145-S155. 3. Lovaas, O. I. *et al.* (1973). Some generalization and follow-up measures on autistic children in behavior therapy 1. Journal of applied behavior analysis, 6(1), 131-165. 4. Lovaas, O. I. (1993). The development of a treatment-research project for developmentally disabled and autistic children. Journal of applied behavior analysis, 26(4), 617-630. 7. Hayward, D., *et al.* (2009). Assessing progress during treatment for young children with autism receiving intensive behavioural interventions. Autism, 13(6), 613-633. 8. Meadan, H., *et al.* (2009). Promoting the social and communicative behavior of young children with autism spectrum disorders: A review of parent-implemented intervention studies. Topics	Per gli interventi per i genitori, il Panel ha formulato **3 raccomandazionei raccomandazioni a favore** e una dichiarazione di buona pratica clinica. Il Panel concorda che la pratica di informare i genitori/caregiver consiste nel fornire le informazioni scientifiche aggiornate sul disturbo dello spettro dell'autismo, sui bisogni specifici e sulle peculiarità del funzionamento del bambino/adolescente con disturbo dello spettro autistico, sui diritti della persona, sulla rete dei servizi disponibili sul territorio e sulla necessità di costruire precocemente un progetto di vita personalizzato. Il Panel riconosce che fornire informazioni adeguate ai genitori/caregiver è una buona pratica clinica perché è una dichiarazione chiara, fattibile e la sua implementazione comporta chiari benefici perché solo sulla base di informazioni adeguate i genitori/caregiver

	in Early Childhood Special Education, 29(2), 90-104.	possono prendere le giuste decisioni per i bambini e adolescenti con ASD. Non fornire informazioni o fornire informazioni inadeguate lascia ovviamente i genitori con troppe domande/incertezze e comporta il rischio che i genitori/caregiver basino le loro decisioni su informazioni che non vengono da una equipe formata. Le conclusioni sono così ovvie che cercare le evidenze per questo tipo di dichiarazione di buona pratica sarebbe uno spreco di tempo.
22 A.P.R.I.	I genitori dei bambini e degli adolescenti con disturbo ASD dovrebbero ricevere interventi di supporto ABA che implicano formazione e coinvolgimento dei genitori (1). Gli studi sul modello UCLA prevedono che i genitori possono accelerare l'apprendimento generalizzandolo. Nello studio di Cohen *et al.* (2) i genitori venivano incoraggiati a partecipare a tutti i livelli di intervento. Alcune ricerche indicano che i bambini i cui genitori erano formati continuavano a migliorare, mentre i bambini istituzionalizzati regredivano (3). Lovaas (4) riporta che i genitori di bambini con autismo hanno una riduzione più marcata dello "stress". Numerose ricerche rivelano che la formazione dei genitori come tutor comportamentali esperti dei propri figli porta a risultati comparabili a quelli dei professionisti o addirittura superiori (7, 8). 1.Berkowitz, B. P., & Graziano, A. M. (1972). Training parents as behavior therapists: A review. Behaviour Research and Therapy, 10(4), 297-317. 2. Cohen, H., *et al.* (2006). Early intensive behavioral treatment: Replication of the UCLA model in a community setting. Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics, 27(2), S145-S155. 3. Lovaas, O. I. *et al.* (1973). Some generalization and follow-up measures on autistic children in	Il Panel osserva che il commento dello stakeholder n.22 si sovrappone a quello fornito dallo stalkeholder n.21 Si veda risposta fornita allo stakeholder n.21.

		behavior therapy 1. Journal of applied behavior analysis, 6(1), 131-165. 4. Lovaas, O. I. (1993). The development of a treatment-research project for developmentally disabled and autistic children. Journal of applied behavior analysis, 26(4), 617-630. 7. Hayward, D., *et al.* (2009). Assessing progress during treatment for young children with autism receiving intensive behavioural interventions. Autism, 13(6), 613-633. 8. Meadan, H., *et al.* (2009). Promoting the social and communicative behavior of young children with autism spectrum disorders: A review of parent-implemented intervention studies. Topics in Early Childhood Special Education, 29(2), 90-104.	
23	FNO TSRM e PSTRP	Si concorda con l'indicazione di buona pratica 8.1 (con i contributi soprattutto della commissione d'albo dei Terapisti della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva)	
24	Vincenza Amato	In base a cosa i clinici e l'equipe curante possono consigliare noi genitori e familiari se state bocciando tutte le pratiche ciniche in atto fino adesso? Ci state cancellando i nostri diritti, dunque a cosa dovrebbero indirizzarci, al nulla?	L'espressione "state bocciando tutte le pratiche cliniche in atto fino ad adesso" non riflette i contenuti della Linea Guida. Il Panel ha formulato raccomandazioni a favore per l'utilizzo di numerosi interventi terapeutici abilitativi riabilitativi richiamando l'importanza di valutare la tipologia, la modalità e la relativa intensità dell'intervento in modo personalizzato e calibrato sulle caratteristiche cliniche e sul profilo di funzionamento tenendo conto dei contesti di implementazione.
25	AARBA	I genitori dei bambini e degli adolescenti con disturbo ASD dovrebbero ricevere interventi di supporto ABA che implicano formazione e coinvolgimento dei genitori (1). Gli studi sul modello UCLA prevedono che i genitori possono	Il Panel osserva che il commento dello stakeholder n.25 si sovrappone a quello

	accelerare l'apprendimento generalizzandolo. Nello studio di Cohen *et al.* (2) i genitori venivano incoraggiati a partecipare a tutti i livelli di intervento. Alcune ricerche indicano che i bambini i cui genitori erano formati continuavano a migliorare, mentre i bambini istituzionalizzati regredivano (3). Lovaas (4) riporta che i genitori di bambini con autismo hanno una riduzione più marcata dello "stress". Numerose ricerche rivelano che la formazione dei genitori come tutor comportamentali esperti dei propri figli porta a risultati comparabili a quelli dei professionisti o addirittura superiori (7, 8). 1.Berkowitz, B. P., & Graziano, A. M. (1972). Training parents as behavior therapists: A review. Behaviour Research and Therapy, 10(4), 297-317. 2. Cohen, H., *et al.* (2006). Early intensive behavioral treatment: Replication of the UCLA model in a community setting. Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics, 27(2), S145-S155. 3. Lovaas, O. I. *et al.* (1973). Some generalization and follow-up measures on autistic children in behavior therapy 1. Journal of applied behavior analysis, 6(1), 131-165. 4. Lovaas, O. I. (1993). The development of a treatment-research project for developmentally disabled and autistic children. Journal of applied behavior analysis, 26(4), 617-630. 7. Hayward, D., *et al.* (2009). Assessing progress during treatment for young children with autism receiving intensive behavioural interventions. Autism, 13(6), 613-633. 8. Meadan, H., *et al.* (2009). Promoting the social and communicative behavior of young children with autism spectrum disorders: A review of parent-implemented intervention studies. Topics in Early Childhood Special Education, 29(2), 90-104.	fornito dallo stalkeholder n.21 Si veda risposta fornita allo stakeholder n.21.

INTERVENTI PER I GENITORI_INTERVENTI INFORMATIVI E DI PSICOEDUCAZIONE	
Domanda	**Media dei punteggi assegnati**
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.	**4,2**
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.	**4**
La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.	**3,9**

	Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile).		**3,6**
N°	**Nome_stakeholder**	**Commenti**	**Risposta del Panel**
1	ETS HEKAUXILIUM ADERENTE FISH		
2	Fondazione Marino per l'autismo ONLUS	Le famiglie rivendicano la necessità primaria che il Sistema Sanitario Nazionale contribuisca a irrobustire progetti di ricerca innovativi in modo che vengano studiate le cause che generano l'autismo (genetica, immunologia, epigenetica...) utilizzando anche fondi che sono già disponibili per l'Autismo.	Il Panel concorda sull'importanza di effettuare studi rivolti ad indagare le cause dell'autismo ma sottolinea che nella Linea Guida sulla diagnosi e il trattamento dell'autismo sono riportate le raccomandazioni per la diagnosi e per il trattamento e che la destinazione di fondi disponibili a scopo di ricerca non rientra nei compiti della Linea Guida.
3	AMICO-DI		
4	ANGSA APS/Onlus	Le famiglie rivendicano la necessità primaria che il Sistema Sanitario Nazionale contribuisca a irrobustire progetti di ricerca innovativi in modo che vengano studiate le cause che generano l'autismo (genetica, immunologia, epigenetica...) utilizzando anche fondi che sono già disponibili per l'Autismo.	Il Panel osserva che il commento dello stakeholder n.4 si sovrappone a quello fornito dallo stalkeholder n.2 Si veda risposta fornita allo stakeholder n.2.
5	Ambulatorio Minori di Fondazione Sospiro		
6	ACT-Italia		
7	AITNE-Associazione Italiana Terapisti della Neuro e Psicomotricita' dell'età evolutiva		
8	A.I.T.O. (Associazione Italiana di Terapia Occupazionale)		
9	Opera don Orione		
10	FIDA	È talmente variegato l'universo dei genitori e delle differenti situazioni familiari che risulta difficile fornire dati utilizzabili se non implementando l'uso di nuovi questionari ad hoc rivolti ai genitori, più approfonditi di quelli che registrano lo stress genitoriale.	Il Panel ha investigato l'efficacia degli interventi attraverso la valutazione delle misure di esito prioritizzate. Le misure

			di esito prioritizzate sono riportate nel protocollo di revisione sistematica all'interno dei materiali supplementari. Dove possibile, per ogni esito selezionato dai membri del Panel, il gruppo ERT ha valutato la qualità delle prove e effettuato l'analisi statistica (metanalisi) dei risultati dei diversi studi allo scopo di avere una stima combinata degli effetti dell'uso degli interventi presi in esame Gli esiti per i quali non è stato possibile estrarre il dato sono stati i seguenti: qualità della vita, abilità adattive, intenzionalità comunicativa, funzionamento globale, sintomi core ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi), abilità di linguaggio, abilità di linguaggio ricettivo, abilità di linguaggio espressivo, attenzione condivisa, dis-regolazione emotiva (Irritabilità) ed imitazione. Per tutti gli altri esiti votati dal Panel è stato possibile estrarre i dati poiché presenti tra gli studi inclusi.
11	Commissione di Albo Nazionale Educatori Professionali		
12	AITeRP		
13	SIDIN		
14	CABAU, cooperativa sociale onlus	In merito alla domanda n. 5 e alla sezione "Considerazioni per l'implementazione" si ritiene	Il Panel ha chiarito l'intervento deve

		utile esplicitare che i professionisti sanitari (pubblici e/o privati) coinvolti nella conduzione di questi interventi debbano aver conseguito un'adeguata formazione in psicoterapia cognitivo comportamentale, che soddisfi gli standard formativi riconosciuti dal Ministero dell'Università, ovvero scuola di specializzazione post-laurea in psicoterapia ad orientamento cognitivo-comportamentale. Le precedenti LG 21, nel parlare di trattamenti cognitivo comportamentali, non distinguevano adeguatamente trattamenti di tipo educativo o riabilitativo dagli interventi più strettamente inerenti la psicoterapia, alimentando confusione nelle famiglie rispetto alla scelta dei professionisti sanitari a cui affidarsi in funzione dei diversi bisogni di cura.	essere effettuato da personale sanitario adeguatamente formato e deve essere monitorato.
15	ANUPI TNPEE		
16	paolo moderato IESCUM		
17	SIACSA		
18	FLI - Federazione Logopedisti Italiani		
19	Università degli Studi Enna Kore		
20	Ceron Davide_ANEP		
21	AIAMC	Nella contabilità dei costi indiretti si è computato la perdita di produttività dei genitori in termini di poche ore, mentre sappiamo che nei casi di autismo profondo almeno uno dei genitori perde il lavoro e l'altro riduce pe possibilità di carriera.	Il Panel riconosce l'impasso socio-economico associato alla diagnosi di disturbo dello spettro autistico. Il Panel ha sottoposto il quesito al gruppo di analisi economica che ha indicato che L'approccio utilizzato, che prevede l'inclusione dei costi indiretti in termini di perdita di produttività sostenuta dal parente/caregiver, è utile per enfatizzare l'impatto sociale legato all'erogazione delle terapie. Nel caso in cui si assumesse che uno dei genitori non fosse lavorativamente attivo, tali costi dovrebbero essere esclusi dall'analisi in quanto il supporto

			all'erogazione della terapia non costituirebbe una perdita di produttività. L'analisi è volta a fornire una stima dei costi che sarebbe necessario sostenere per una erogazione idonea delle strategie. Il commento si riferisce ai casi di autismo profondo e non in particolare alle risorse direttamente/indiretta mente imputabili alle terapie.
22	A.P.R.I.	Nella contabilità dei costi indiretti si è computato la perdita di produttività dei genitori in termini di poche ore, mentre sappiamo che nei casi di autismo profondo almeno uno dei genitori perde il lavoro e l'altro riduce pe possibilità di carriera. Sfuma la differenza fra i diversi valori delle remunerazioni	Il Panel osserva che il commento dello stakeholder n.22 si sovrappone a quello fornito dallo stalkeholder n.21 Si veda risposta fornita allo stakeholder n.21.
23	FNO TSRM e PSTRP		
24	Vincenza Amato	Il Panel: la Convenzione ONU sui Diritti delle persone con disabilità, ratificata dall'Italia con la L. 18/2009, indica che l'autodeterminazione passa attraverso il coinvolgimento attivo delle persone con disabilità. "Nulla su di noi senza di noi" avrebbe dovuto essere applicato anche al Panel di esperti, che invec ha trascurato sia le persone autistiche, sia le associazioni di familiari, sia Enti e Associazioni di professionisti.	Il Panel di esperti è un gruppo consultivo indipendente, multidisciplinare e multiprofessionale, composto da 18 membri esperti. 2 membri laici sono caregiver di bambini/adolescenti con disturbo dello spettro autistico. I membri del Panel (o panellisti) sono selezionati in virtù della loro competenza professionale nel settore oggetto della LG e partecipano ai lavori non come rappresentanti di una particolare organizzazione di stakeholder (società scientifica, associazione di

			pazienti, ecc.), ma come singoli professionisti, portando la loro personale esperienza e capacità di giudizio. Gli stakeholder vengono consultati per esprimere i loro commenti sulle versioni preliminari delle raccomandazioni. 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 LG, come pazienti, caregiver o persone a contatto con la patologia, gli stakeholder rappresentano gli interessi e i punti di vista specifici e comuni alla propria categoria/gruppo di appartenenza.
25	AARBA	Nella contabilità dei costi indiretti si è computato la perdita di produttività dei genitori in termini di poche ore, mentre sappiamo che nei casi di autismo profondo almeno uno dei genitori perde il lavoro e l'altro riduce pe possibilità di carriera.	Il Panel osserva che il commento dello stakeholder n.25 si sovrappone a quello fornito dallo stalkeholder n.21 Si veda risposta fornita allo stakeholder n.21.

INTERVENTI PER I GENITORI_INTERVENTI DI SUPPORTO E DI SOSTEGNO	
Domanda	**Media dei punteggi assegnati**
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.	**4**

	La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.	**3,6**
	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.	**3,9**
	Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile).	

N°	Nome_stakeholder	Commenti	Risposta del Panel
1	ETS HEKAUXILIUM ADERENTE FISH		
2	Fondazione Marino per l'autismoONLUS		
3	AMICO-DI		
4	ANGSAAPS/Onlus		
5	Ambulatorio Minori di Fondazione Sospiro		
6	ACT-Italia		
7	AITNE-Associazione Italiana Terapisti della Neuro e Psicomotricita' dell'età evolutiva	Visto che la modalità di supporto è molto variabile in relazione a tempi e modi l'adesione è difficile da documentare e da misurare	Il Panel ha indicato che gli interventi di supporto e di sostegno rivolti ai genitori/caregiver devono sempre essere calibrati sulla base dell'età e del profilo di funzionamento del bambino/adolescente. Il Panel ritiene opportuno monitorare l'efficacia dell'intervento e la soddisfazione dei genitori/caregiver.
8	A.I.T.O. (Associazione Italiana di Terapia Occupazionale)		
9	Opera don Orione		
10	FIDA		
11	Commissione di Albo Nazionale Educatori Professionali		
12	AITeRP		
13	SIDIN		
14	CABAU, cooperativa sociale onlus	Si ritiene utile esplicitare che i professionisti sanitari (pubblici e/o privati) coinvolti nella conduzione di questi interventi debbano aver conseguito un'adeguata formazione in psicoterapia cognitivo comportamentale, che soddisfi gli standard formativi riconosciuti dal	Il Panel ha chiarito l'intervento deve essere effettuato da personale sanitario adeguatamente formato e deve essere monitorato.

		Ministero dell'Università, ovvero scuola di specializzazione post-laurea in psicoterapia ad orientamento cognitivo-comportamentale. Le precedenti LG 21, nel parlare di trattamenti cognitivo comportamentali, non distinguevano adeguatamente trattamenti di tipo educativo o riabilitativo dagli interventi più strettamente inerenti la psicoterapia, alimentando confusione nelle famiglie rispetto alla scelta dei professionisti sanitari a cui affidarsi in funzione dei diversi bisogni di cura.	
15	ANUPI TNPEE		
16	IESCUM		
17	FLI - Federazione Logopedisti Italiani		
18	SIACSA		
19	Università degli Studi di Enna Kore		
20	Ceron Davide_ANEP		
21	A.P.R.I.	LA CONDIZIONE NON PUO' ESSERE ACCETTATA PER I MOTIVI GIA' SCRITTI IN PRECEDENZA	Il Panel osserva che lo stakeholder n.21 dichiara di esprimere lo stesso commento inserito nella sezione precedente Si veda risposta fornita allo stakeholder alla sezione precedente.
22	AIAMC	Condizione non può essere accettata per i motivi già scritti in precedenza	Il Panel osserva che lo stakeholder n.22 dichiara di esprimere lo stesso commento inserito nella sezione precedente Si veda risposta fornita allo stakeholder alla sezione precedente.
23	FNO TSRM e PSTRP		
24	Vincenza Amato		
25	AARBA	Gli studi sul modello UCLA di intervento ABA indicano che i genitori possono essere alleati preziosi nell'intervento del figlio con autismo: possono costruire ed accelerare l'apprendimento e fare in modo che i bambini conservino ciò che hanno imparato. In particolare nello studio di Cohen, Amerine-Dickens, & Smith, 2006 (2) (Intervento UCLA	Questa sezione della consultazione è inerente alla raccomandazione su interventi di supporto e sostegno per i genitori ed il **Panel ha formulato una raccomandazione a favore**.

	intensivo) i genitori venivano incoraggiati a partecipare a tutti i livelli di intervento. Alcune ricerche indicano che i bambini i cui genitori erano stati formati a svolgere l'intervento comportamentale, continuavano a migliorare, mentre i bambini istituzionalizzati regredivano (3). 2. Cohen, H., Amerine-Dickens, M., & Smith, T. (2006). Early intensive behavioral treatment: Replication of the UCLA model in a community setting. Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics, 27(2), S145-S155. 3. Lovaas, O. I., Koegel, R., Simmons, J. Q., & Long, J. S. (1973). Some generalization and follow-up measures on autistic children in behavior therapy 1. Journal of applied behavior analysis, 6(1), 131-165. 6. Sallows, G. O., & Graupner, T. D. (2005). Intensive behavioral treatment for children with autism: Four-year outcome and predictors. American journal on mental retardation, 110(6), 417-438. 7. Hayward, D., Eikeseth, S., Gale, C., & Morgan, S. (2009). Assessing progress during treatment for young children with autism receiving intensive behavioural interventions. Autism, 13(6), 613-633. 8. Meadan, H., Ostrosky, M. M., Zaghlawan, H. Y., & Yu, S. (2009). Promoting the social and communicative behavior of young children with autism spectrum disorders: A review of parent-implemented intervention studies. Topics in Early Childhood Special Education, 29(2), 90-104. 9. Meadan, H., Snodgrass, M. R., Meyer, L. E., Fisher, K. W., Chung, M. Y., & Halle, J. W. (2016). Internet-based parent-implemented intervention for young children with autism: A pilot study. Journal of Early Intervention, 38(1), 3-23.	Il Panel ha formulato una raccomandazione a favore per gli interventi di training.

INTERVENTI PER I GENITORI_INTERVENTI DI TRAINING	
Domanda	**Media dei punteggi assegnati**
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.	**3,9**
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.	**3,8**

	La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.		**3,8**
	Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile).		
N°	**Nome_stakeholder**	**Commenti**	**Risposta del Panel**
1	ETS HEKAUXILIUM ADERENTE FISH		
2	Fondazione Marino per l'autismo ONLUS		
3	AMICO-DI		
4	ANGSA APS/Onlus		
5	Ambulatorio Minori di Fondazione Sospiro		
6	ACT-Italia		
7	AITNE-Associazione Italiana Terapisti della Neuro e Psicomotricita' dell'età evolutiva		
8	A.I.T.O. (Associazione Italiana di Terapia Occupazionale)		
9	Opera don Orione		
10	FIDA		
11	Commissione di Albo Nazionale Educatori Professionali		
12	AITeRP		
13	SIDIN		
14	CABAU, cooperativa sociale onlus	Si ritiene necessario esplicitare che i professionisti sanitari (pubblici e/o privati) coinvolti nell'implementazione di interventi di training debbano avere un'adeguata formazione in ABA (es. master di II livello) che soddisfi standard formativi riconosciuti da autorevoli organizzazioni nazionali e/o internazionali, in quanto specificatamente formati nel favorire lo "stabilire/migliorare la relazione genitore figlio, ridurre i comportamenti indesiderati, aumentare i comportamenti desiderati".	Il Panel ha chiarito che l'intervento deve essere effettuato da professionisti sanitari adeguatamente formati secondo protocolli specifici e deve essere monitorato e rimodulato nel tempo sulla base delle traiettorie evolutive e degli esiti.
15	ANUPI TNPEE		
16	paolo moderato IESCUM		
17	FLI - Federazione Logopedisti Italiani		
18	SIACSA		

19	Università degli Studi di Enna		
20	Ceron Davide_ANEP		
21	A.P.R.I:	Vedasi risposta alle precedenti. siamo d'accordissimo sulla necessità di parent training proprio perchè utili ed efficaci	Il Panel ha formulato una **raccomandazione a favore** per l'utilizzo dell'intervento di training. La forza della raccomandazione è ritenuta condizionata sulla base del riscontro di una bassa qualità delle prove di efficacia. Nell'introduzione della linea guida il panel ha concordato di descrivere una sezione specifica dedicata alla corretta interpretazione della forza della raccomandazione indicando i riferimenti internazionali (Schunemann *et al.*, 2018)
22	AIAMC	Siamo d'accordissimo sulla utilità dei parent training per i genitori. Abbiamo dato un punteggio basso in quanto viene erroneamente condizionata come già scritto in precedenza	Il Panel osserva che il commento dello stakeholder n.22 si sovrappone a quello fornito dallo stalkeholder n.21 Si veda risposta fornita allo stakeholder n.21.
23	FNO TSRM e PSTRP		
24	Vincenza Amato	Sono tutte pratiche per cui esiste ampia prova di efficacia! Era sufficiente interpellare e rendere partecipi anche le Associazioni di familiari e Caregiver.	Il Panel ha formulato una **raccomandazione a favore** per l'utilizzo dell'intervento di training. Il Panel di esperti è un gruppo consultivo indipendente, multidisciplinare e multiprofessionale, composto da 18 membri esperti. 2 membri laici sono caregiver di bambini/adolescenti con disturbo dello spettro autistico.

		Gli stakeholder vengono consultati per esprimere i loro commenti sulle versioni preliminari delle raccomandazioni. 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 LG, come pazienti, caregiver o persone a contatto con la patologia, gli stakeholder rappresentano gli interessi e i punti di vista specifici e comuni alla propria categoria/gruppo di appartenenza.Il processo di elaborazione delle Linee Guida aderisce agli standard metodologici previsti dal SNLG che intende la consultazione pubblica il canale esclusivo di interlocuzione con gli stakeholder, cui tutti i portatori di interesse sono chiamati a partecipare. Attraverso la consultazione pubblica, gli stakeholder vengono consultati per esprimere i loro commenti sulla versione preliminare della raccomandazione. Le informazioni e i dati raccolti durante le

		consultazioni pubbliche vengono resi disponibili ai coordinatori e ai membri del panel, al fine di valutare la qualità del reporting, la correttezza della metodologia seguita e revisionare la versione preliminare delle raccomandazioni.
25 AARBA	Alcune ricerche indicano che i bambini i cui genitori erano stati formati a svolgere l'intervento comportamentale, continuavano a migliorare, mentre i bambini istituzionalizzati regredivano (3). Ancora, Lovaas nel 1993 (4) riporta che i genitori di bambini con autismo hanno una riduzione più marcata dello "stress" quando hanno un ruolo attivo nel modificare il comportamento del figlio: in questo modo sperimentano un controllo sulla situazione problematica. 1.Berkowitz, B. P., & Graziano, A. M. (1972). Training parents as behavior therapists: A review. Behaviour Research and Therapy, 10(4), 297-317. 2. Cohen, H., Amerine-Dickens, M., & Smith, T. (2006). Early intensive behavioral treatment: Replication of the UCLA model in a community setting. Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics, 27(2), S145-S155. 3. Lovaas, O. I., Koegel, R., Simmons, J. Q., & Long, J. S. (1973). Some generalization and follow-up measures on autistic children in behavior therapy 1. Journal of applied behavior analysis, 6(1), 131- 5. Lovaas, O. I. (1987). Behavioral treatment and normal educational and intellectual functioning in young autistic children. Journal of consulting and clinical psychology, 55(1), 3.	Per gli interventi per i genitori, il Panel ha formulato **una raccomandazione a favore** per gli interventi di training.

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.

Versione finale delle raccomandazioni

Successivamente al processo di consultazione pubblica e revisione esterna indipendente, il gruppo di lavoro ha apportato alcune modifiche nei testi di commento descrittivi e di chiarimento della Linea Guida. Nel marzo 2023 è stato condotto un aggiornamento della letteratura disponibile.

Tutti i membri del Panel e i 3 revisori esterni hanno approvato la formulazione finale della raccomandazione e i testi di accompagnamento.

Raccomandazioni finali

Indicazione di buona pratica clinica: I clinici e l'equipe curante dovrebbero fornire informazioni adeguate sull'ASD ai genitori e ai caregiver e ad altre persone coinvolte nella cura di bambini e adolescenti con ASD. Il Panel concorda che la pratica di informare i genitori/caregiver consiste nel fornire le informazioni scientifiche aggiornate sul disturbo dello spettro dell'autismo, sui bisogni specifici e sulle peculiarità del funzionamento del bambino/adolescente con disturbo dello spettro autistico, sui diritti della persona, sulla rete dei servizi disponibili sul territorio e sulla necessità di costruire precocemente un progetto di vita personalizzato.

Raccomandazione (interventi informativi e di psicoeducazione)
Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico suggerisce di usare gli interventi individuali e di gruppo rivolti ai genitori/caregiver volti ad

aumentare le conoscenze sulle caratteristiche delle persone con ASD, sulle terapie disponibili basate su prove di efficacia e sulle modalità di accesso ai servizi disponibili e sull'importanza di programmare adeguatamente il percorso educativo/terapeutico del bambino e gestire la fase della transizione. Nota: Il tipo di intervento può essere variabile e richiede un ulteriore lavoro di ricerca, ma il Panel ha valutato gli interventi descritti nei seguenti studi (Kuravackel et al., 2018; Magaña et al., 2018; Tonge et al., 2006) e ha formulato una raccomandazione condizionata a favore. Altri interventi non sono stati identificati o valutati dal Panel nella letteratura.

Raccomandazione (interventi di supporto e di sostegno)
Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico suggerisce di usare gli interventi di supporto e di sostegno per genitori e caregiver di bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove).

Raccomandazione (interventi di training)
Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico suggerisce di usare gli interventi di training destinato a genitori e caregiver di bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove).

INTERVENTI PER LA COMUNICAZIONE E L'INTERAZIONE SOCIALE

Quesito

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico bisognerebbe utilizzare gli interventi per la comunicazione e l'interazione sociale? Se si quali?

Protocollo di revisione sistematica

Popolazione

Bambini e adolescenti con ASD

Intervento

Interventi comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione

Confronto

nessun intervento o treatment as usual

Outcome (Esiti)

Sintomi core comunicazione interazione sociale
Sintomi core - interessi ristretti, comportamenti ripetitivi
Abilità adattive
Intenzionalità comunicativa
Abilità linguaggio espressivo
Abilità di linguaggio
Funzionamento globale
Ritenzione in trattamento
disregolazione emotiva
abilità cognitive
abilità del linguaggio recettivo
qualità della vita
imitazione

attenzione condivisa

Tipo di studi inclusi

Studi randomizzati controllati. La randomizzazione protegge contro le differenze sistematiche tra i gruppi di trattamento che sono contrapposti e permette di valutare la relazione causale tra l'intervento e gli esiti in studio. Descriveremo le evidenze provenienti da revisioni sistematiche di studi non randomizzati.

Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi

È stato effettuato un aggiornamento delle ricerche sistematiche della letteratura fino al marzo 2023, senza limitazioni di lingua. Per la strategia di ricerca per gli effetti desiderabili ed indesiderabili sono stati inoltre ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli identificati attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov). Per l'identificazione di studi riguardanti l'accettabilità, i valori, l'equità, la fattibilità, le risorse economiche degli interventi è stata effettuata la ricerca sistematica della letteratura consultando le banche dati, in combinazione con le strategie sviluppate per l'identificazione degli studi sull'efficacia degli interventi.

CENTRAL (Cochrane Library issue 3, 2023)

#1MeSH descriptor: [Child Development Disorders, Pervasive] explode all trees2391
#2(autis* or ASD or ASDs or PDD or PDDs):ti,ab5665
#3(pervasiv* NEXT development* NEXT disorder*):ti,ab,kw277
#4(kanner*):ti,ab,kw7
#5(asperg* not aspergill*):ti,ab,kw306
#6#1 or #2 or #3 or #4 or #55848
#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):ti,ab,kw337023
#8(school next age*):ti,ab,kw2872
#9#7 or #8337064
#10#6 and #94389
#11((augmentative near/3 communication) or AAC):ti,ab,kw285
#12(social next stories):ti,ab,kw29
#13(video near/3 (modelling or prompting)):ti,ab,kw123
#14((sound next therapy) or (speech near/2 device)):ti,ab,kw159
#15MeSH descriptor: [Theory of Mind] explode all trees124
#16((theory near/2 mind) or ToM):ti,ab625
#17((Picture next Exchange next Communication next System) or PECS):ti,ab,kw368
#18MeSH descriptor: [Manual Communication] explode all trees59
#19MeSH descriptor: [Nonverbal Communication] explode all trees1417
#20(signed near/2 (speech or language)):ti,ab,kw30
#21(simultaneous next communication):ti,ab,kw5
#22((verbal NEXT behavior) near/2 (therap* or intervention*)):ti,ab,kw17
#23"comic strip conversations"1
#24(interpersonal near/3 (behav* or communication* or competenc* or relation* or skill*)):ti,ab1601

#25(social scripts):ti,ab,kw75
#26((social next skills) near/3 (group* or training*)):ti,ab,kw748
#27((computer* or technology* or video* or device or devices or iPod or iPhone or iPad or multimedia) near/5 (intervention* or therapy* or teach* or treat*)):ti,ab20261
#28("virtual reality" or robotics):ti,ab,kw7211
#29MeSH descriptor: [Robotics] explode all trees1504
#30MeSH descriptor: [Therapy, Computer-Assisted] explode all trees2762
#31MeSH descriptor: [Virtual Reality Exposure Therapy] explode all trees267
#32MeSH descriptor: [Computer-Assisted Instruction] explode all trees1367
#33MeSH descriptor: [Communication Aids for Disabled] explode all trees90
#34((communicat* or speech* or language or verbal*) near/5 (intervention or therapy or teach* or treat*)):ti,ab8073
#35{OR #11-#34}43200
#36#10 AND #35 with Publication Year from 2019 to present, in Trials299

The Cochrane Library 03/09/2019

IDSearchHits
#1MeSH descriptor: [Child Development Disorders, Pervasive] explode all trees
#2(autis* or ASD or ASDs or PDD or PDDs):ti,ab
#3(pervasiv* NEXT development* NEXT disorder*):ti,ab,kw
#4(kanner*):ti,ab,kw
#5(asperg* not aspergill*):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):ti,ab,kw
#8(school next age*):ti,ab,kw
#9#7 or #8
#10#6 and #9
#11((augmentative near/3 communication) or AAC):ti,ab,kw
#12(social next stories):ti,ab,kw
#13(video near/3 (modelling or prompting)):ti,ab,kw
#14((sound next therapy) or (speech near/2 device)):ti,ab,kw
#15MeSH descriptor: [Theory of Mind] explode all trees
#16((theory near/2 mind) or ToM):ti,ab
#17((Picture next Exchange next Communication next System) or PECS):ti,ab,kw
#18MeSH descriptor: [Manual Communication] explode all trees
#19MeSH descriptor: [Nonverbal Communication] explode all trees
#20(signed near/2 (speech or language)):ti,ab,kw
#21(simultaneous next communication):ti,ab,kw
#22((verbal next behavior) near/2 (therap* or intervention*)).ti,ab,kw

#23"comic strip conversations"
#24(interpersonal near/3 (behav* or communication* or competenc* or relation* or skill*)):ti,ab
#25(social scripts):ti,ab,kw
#26((social next skills) near/3 (group* or training*)):ti,ab,kw
#27((computer* or technology* or video* or device or devices or iPod or iPhone or iPad or multimedia) near/5 (intervention* or therapy* or teach* or treat*)):ti,ab
#28("virtual reality" or robotics):ti,ab,kw
#29MeSH descriptor: [Robotics] explode all trees
#30MeSH descriptor: [Therapy, Computer-Assisted] explode all trees
#31MeSH descriptor: [Virtual Reality Exposure Therapy] explode all trees
#32MeSH descriptor: [Computer-Assisted Instruction] explode all trees
#33MeSH descriptor: [Communication Aids for Disabled] explode all trees
#34((communicat* or speech* or language or verbal*) near/5 (intervention or therapy or teach* or treat*)):ti,ab
#35{OR #11-#34}
#36#10 AND #35 in Trials

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to August 30, 2019> Disegno di studio: RCT

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$.tw.
7 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
8 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
9 (child* or schoolchild* or kid or kids or toddler* or adoles* or teen*or boy* or girl* or minors* or underag* or under age or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or preschool* or schoolage).tw.
10 (school adj2 age*).ti,ab.
11 8 or 9 or 10
12 7 and 11
13 (augmentative and alternative communication).tw. or AAC.ti,ab.
14 (Picture Exchange Communication System or PECS).tw.
15 Sign language/ or Manual Communication/ or Nonverbal communication/ or (signed speech or sign language or simultaneous communication).tw.
16 (Verbal Behavior adj2 (therap$ or intervention$)).tw. or VBI.ti,ab.
17 social stories.tw.
18 Theory of Mind/ or ((theory adj2 mind) or ToM).ti,ab.
19 comic strip conversations.tw.

20 social scripts.tw.
21 (social skills adj3 (group* or training*)).tw.
22 ((computer* or technology* or video* or device or devices or iPod or iPhone or iPad or multimedia) adj5 (intervention* or therapy* or teach* or treat*)).tw.
23 computer-aided.tw.
24 (virtual reality or robotics).tw.
25 Robotics/
26 Therapy, Computer-Assisted/
27 Virtual Reality Exposure Therapy/
28 Technology/
29 Computer-Assisted Instruction/
30 Communication Aids for Disabled/
31 ((communicat* or speech* or language or verbal*) adj5 (intervention or therapy or teach* or treat*)).tw.
32 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
33 12 and 32
34 randomized controlled trial.pt.
35 controlled clinical trial.pt.
36 randomized.ab.
37 placebo.ab.
38 drug therapy.fs.
39 randomly.ab.
40 trial.ab.
41 groups.ab.
42 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41
43 exp animals/ not humans.sh.
44 42 not 43
45 33 and 44

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to March 15, 2023>

1 exp Child Development Disorders, Pervasive/ (46596)
2 (autis* or ASD or ASDs).tw. (72030)
3 PDD.tw. (4044)
4 pervasive developmental disorder$.tw. (2031)
5 kanner$.tw. (250)
6 asperg$.tw. (62023)
7 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 (140272)
8 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/ (3359225)
9 (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. (2173116)
10 (school adj2 age*).ti,ab. (32344)
11 8 or 9 or 10 (4057747)
12 7 and 11 (52231)
13 (augmentative and alternative communication).tw. or AAC.ti,ab. (6430)
14 (Picture Exchange Communication System or PECS).tw. (1985)
15 Sign language/ or Manual Communication/ or Nonverbal communication/ or (signed speech or sign language or simultaneous communication).tw. (7801)
16 (Verbal Behavior adj2 (therap$ or intervention$)).tw. or VBI.ti,ab. (353)
17 social stories.tw. (78)
18 Theory of Mind/ or ((theory adj2 mind) or ToM).ti,ab. (12185)
19 comic strip conversations.tw. (3)
20 social scripts.tw. (39)
21 (social skills adj3 (group* or training*)).tw. (1254)
22 ((computer* or technology* or video* or device or devices or iPod or iPhone or iPad or multimedia) adj5 (intervention* or therapy* or teach* or treat*)).tw. (58560)
23 computer-aided.tw. (22761)
24 (virtual reality or robotics).tw. (23751)
25 Robotics/ (26634)
26 Therapy, Computer-Assisted/ (6968)
27 Virtual Reality Exposure Therapy/ (859)
28 Technology/ (17157)
29 Computer-Assisted Instruction/ (12519)
30 Communication Aids for Disabled/ (2951)
31 ((communicat* or speech* or language or verbal*) adj5 (intervention or therapy or teach* or treat*)).tw. (25242)
32 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 (213479)
33 12 and 32 (3084)
34 randomized controlled trial.pt. (588713)
35 controlled clinical trial.pt. (95219)
36 random*.ab. (1358307)
37 placebo.ab. (236553)
38 clinical trials as topic.sh. (200891)
39 random allocation.sh. (106908)
40 trial.ti. (281228)
41 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 (1894037)
42 exp animals/ not humans.sh. (5102562)
43 41 not 42 (1709286)
44 33 and 43 (444)
45 limit 44 to yr="2019 -Current" (179)

Embase <1974 to 2019 September 04> Disegno di studio: RCT

1 exp autism/
2 pervasive development$ disorder$.tw.
3 (PDD or PDDs or ASD or ASDs).tw.
4 autis$.tw.
5 asperger$.tw.
6 kanner$.tw.
7 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
8 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
9 (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.
10 (school adj2 age*).ti,ab.
11 8 or 9 or 10
12 7 and 11
13 (augmentative and alternative communication).tw. or AAC.ti,ab.
14 (Picture Exchange Communication System or PECS).tw.
15 Sign language/ or Manual Communication/ or Nonverbal communication/ or (signed speech or sign language or simultaneous communication).tw.
16 (Verbal Behavior adj2 (therap$ or intervention$)).tw. or VBI.ti,ab.
17 social stories.tw.
18 "theory of mind"/
19 ((theory adj2 mind) or ToM).ti,ab.
20 comic strip conversations.tw.
21 social scripts.tw.
22 (social skills adj3 (group* or training*)).tw.
23 ((computer* or technology* or video* or device or devices or iPod or iPhone or iPad or multimedia) adj5 (intervention* or therapy* or teach* or treat*)).tw.
24 computer-aided.tw.
25 (virtual reality or robotics).tw.
26 robotics/
27 computer assisted therapy/
28 virtual reality/ or virtual reality exposure therapy/
29 technology/
30 communication aid/
31 ((communicat* or speech* or language or verbal*) adj5 (intervention or therapy or teach* or treat*)).tw.
32 (speech adj2 (electronic or device or aid)).tw.
33 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

34 12 and 33
35 crossover-procedure/ or double-blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single-blind procedure/ or (random* or factorial* or crossover* or cross over* or placebo* or (doubl* adj blind*) or (singl* adj blind*) or assign* or allocat* or volunteer*).tw.
36 34 and 35

Database: Embase <1974 to 2023 March 15>

1 exp autism/ (92658)
2 (autis* or ASD or ASDs).tw. (98754)
3 PDD.tw. (6849)
4 pervasive developmental disorder$.tw. (2840)
5 kanner$.tw. (354)
6 asperg$.tw. (79654)
7 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 (202993)
8 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/ (3942489)
9 (child* or schoolchild* or kid or kids or toddler* or adoles* or teen*or boy* or girl* or minors* or underag* or under age or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or preschool* or schoolage).tw. (2813060)
10 (school adj2 age*).ti,ab. (41512)
11 8 or 9 or 10 (4692393)
12 7 and 11 (74964)
13 (augmentative and alternative communication).tw. or AAC.ti,ab. (8328)
14 (Picture Exchange Communication System or PECS).tw. (2764)
15 Sign language/ or Manual Communication/ or Nonverbal communication/ or (signed speech or sign language or simultaneous communication).tw. (13075)
16 (Verbal Behavior adj2 (therap$ or intervention$)).tw. or VBI.ti,ab. (492)
17 social stories.tw. (134)
18 "theory of mind"/ (5819)
19 ((theory adj2 mind) or ToM).ti,ab. (9964)
20 comic strip conversations.tw. (8)
21 social scripts.tw. (42)
22 (social skills adj3 (group* or training*)).tw. (1893)
23 ((computer* or technology* or video* or device or devices or iPod or iPhone or iPad or multimedia) adj5 (intervention* or therapy* or teach* or treat*)).tw. (86438)
24 computer-aided.tw. (27435)
25 (virtual reality or robotics).tw. (29496)
26 Robotics/ (46722)
27 computer assisted therapy/ (4833)
28 virtual reality/ or virtual reality exposure therapy/ (26028)
29 Technology/ (110459)
30 communication aid/ (2657)

31 ((communicat* or speech* or language or verbal*) adj5 (intervention or therapy or teach* or treat*)).tw. (36218)
32 (speech adj2 (electronic or device or aid)).tw. (506)
33 or/13-32 (371375)
34 12 and 33 (4519)
35 Clinical-Trial/ or Randomized-Controlled-Trial/ or Randomization/ or Single-Blind-Procedure/ or Double-Blind-Procedure/ or Crossover-Procedure/ or Prospective-Study/ or Placebo/ (2520850)
36 (((clinical or control or controlled) adj (study or trial)) or ((single or double or triple) adj (blind$3 or mask$3)) or (random$ adj (assign$ or allocat$ or group or grouped or patients or study or trial or distribut$)) or (crossover adj (design or study or trial)) or placebo or placebos).ti,ab. (1358219)
37 35 or 36 (3048876)
38 34 and 37 (594)
39 limit 38 to yr="2019 -Current" (238)

PsycINFO <1806 to August Week 4 2019> Disegno di studio: RCT

1 exp Pervasive Developmental Disorders/
2 pervasive development$ disorder$.tw.
3 (PDD or PDDs or ASD or ASDs).tw.
4 (autis* or asperg* or kanner*).tw.
5 1 or 2 or 3 or 4
6 (child* or schoolchild* or kid or kids or toddler* or adoles* or teen* or boy* or girl* or minors* or underag* or under age or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or preschool* or schoolage).tw.
7 adolescent.mp.
8 (school adj2 age*).ti,ab.
9 6 or 7 or 8
10 (augmentative and alternative communication).tw. or AAC.ti,ab.
11 (Picture Exchange Communication System or PECS).tw.
12 (Verbal Behavior adj2 (therap$ or intervention$)).tw. or VBI.ti,ab.
13 exp sign language/
14 Manual Communication/ or Nonverbal communication/ or (signed speech or sign language or simultaneous communication).tw.
15 social stories.tw.
16 "theory of mind"/
17 ((theory adj2 mind) or ToM).ti,ab.
18 comic strip conversations.tw.
19 social scripts.tw.
20 (social skills adj3 (group* or training*)).tw.

21 ((computer* or technology* or video* or device or devices or iPod or iPhone or iPad or multimedia) adj5 (intervention* or therapy* or teach* or treat*)).tw.
22 computer-aided.tw.
23 (virtual reality or robotics).tw.
24 exp robotics/
25 exp Computer Assisted Therapy/
26 exp Virtual Reality Exposure Therapy/
27 exp Computer Assisted Instruction/
28 ((communicat* or speech* or language or verbal*) adj5 (intervention or therapy or teach* or treat*)).tw.
29 (speech adj2 (electronic or device or aid)).tw.
30 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 or 28 or 29
31 5 and 9 and 30
32 exp Clinical Trials/
33 (random* or (clinical adj3 trial*) or (reserch adj3 design*) or (evaluat adj3 stud*) or (prospective* adj3 stud*)).tw.
34 ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj3 (blind* or mask*)).tw.
35 32 or 33 or 34
36 31 and 35

Database: APA PsycInfo <1806 to March Week 1 2023>

1 exp Pervasive Developmental Disorders/ (53101)
2 pervasive development$ disorder$.tw. (3157)
3 (PDD or PDDs or ASD or ASDs).tw. (27249)
4 (autis* or asperg* or kanner*).tw. (65941)
5 1 or 2 or 3 or 4 (69153)
6 (child* or schoolchild* or kid or kids or toddler* or adoles* or teen* or boy* or girl* or minors* or underag* or under age or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or preschool* or schoolage).tw. (1072182)
7 adolescent.mp. (421469)
8 (school adj2 age*).ti,ab. (27644)
9 6 or 7 or 8 (1229944)
10 (augmentative and alternative communication).tw. or AAC.ti,ab. (1931)
11 (Picture Exchange Communication System or PECS).tw. (310)
12 (Verbal Behavior adj2 (therap$ or intervention$)).tw. or VBI.ti,ab. (140)
13 exp sign language/ (3929)
14 Manual Communication/ or Nonverbal communication/ or (signed speech or sign language or simultaneous communication).tw. (10994)
15 social stories.tw. (298)
16 "theory of mind"/ (6824)

17 ((theory adj2 mind) or ToM).ti,ab. (10179)
18 comic strip conversations.tw. (16)
19 social scripts.tw. (110)
20 (social skills adj3 (group* or training*)).tw. (4060)
21 ((computer* or technology* or video* or device or devices or iPod or iPhone or iPad or multimedia) adj5 (intervention* or therapy* or teach* or treat*)).tw. (23756)
22 computer-aided.tw. (1815)
23 (virtual reality or robotics).tw. (11775)
24 exp robotics/ (10211)
25 exp Computer Assisted Therapy/ (13383)
26 exp Virtual Reality Exposure Therapy/ (247)
27 exp Computer Assisted Instruction/ (24149)
28 ((communicat* or speech* or language or verbal*) adj5 (intervention or therapy or teach* or treat*)).tw. (36658)
29 (speech adj2 (electronic or device or aid)).tw. (375)
30 or/10-29 (137785)
31 5 and 9 and 30 (5245)
32 exp Clinical Trials/ (13513)
33 (random* or (clinical adj3 trial*) or (reserch adj3 design*) or (evaluat adj3 stud*) or (prospective* adj3 stud*)).tw. (295037)
34 ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj3 (blind* or mask*)).tw. (28957)
35 32 or 33 or 34 (305886)
36 31 and 35 (414)
37 limit 36 to yr="2019 -Current" (154)

Processo di selezione degli studi di efficacia e sicurezza

Prisma flow diagram 2019

Update 2023

Previous studies
Identification of new studies via databases and registers
Identification of new studies via other methods
Identification
Screening
Included
Studies included in previous version of review (n= 33 full texts)
Records identified from database and registers (n = 870)
Records removed *before screening*:
Duplicate records removed (n = 400)
Records identified from citation seraching (n =)
Records screened (n = 470)
Records excluded for title and abstract (n = 415)
Reports assessed for eligibility (n = 131)
Reports excluded with reasons*(n=126)
Reports assessed for eligibility (n =34)
Reports excluded with reasons* (n=34)
*Si veda la Tabella "Referenze escluse nel processo di aggiornamento"
New studies included in review (n = 5)
Total studies included in review (n = 38)

Tabella. Referenze escluse nel processo di aggiornamento

	Referenza			Motivo di esclusione
	Titolo	Anno	Autori	
	Evaluation of a manualised speech and language therapy programme for children with social communication disorder: the SCIP feasibility study	2020	Adams *et al.*	Wrong population
	The Methodological Quality and Intervention Fidelity of Randomised Controlled Trials Evaluating Social Skills Group Programs in Autistic Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis	2023	Afsharnejad *et al.*	Valutata come fonte di studi
	KONTAKT® social skills group training for Australian adolescents with autism spectrum disorder: a randomized controlled trial	2022	Afsharnejad *et al.*	Wrong comparison or study design
	A systematic and quality review of parent-implemented language and communication interventions conducted via telepractice	2020	Akemoglu *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Effectiveness of a tooth-brushing programme using the picture exchange communication system (PECS) on gingival health of children with autism spectrum disorders	2020	Al-Batayneh *et al.*	Wrong comparison or study design
	Development of social interaction skills of autistic children's by musical therapy	2019	Balasubramanian *et al.*	Non reperito
	Social responsiveness and language use associated with an enhanced PRT approach for young children with ASD: results from a pilot RCT of the PRISM model	2020	Barrett *et al.*	Wrong intervention
	Randomized controlled trial of a video gaming-based social skills program for children on the autism spectrum	2021	Beaumont *et al.*	Wrong comparison or study design
	Efficacy of focused social and communication intervention practices for young children with autism spectrum disorder: A meta-analysis	2020	Bejarano-Martin *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Dog training intervention improves adaptive social communication skills in young children with autism spectrum disorder: A controlled crossover study	2021	Ben-Itzchak *et al.*	Wrong intervention
	Coaching While Waiting for Autism Spectrum Disorder Assessment: Protocol of a Pilot Feasibility Study for a Randomized Controlled Trial on Occupational Performance Coaching and Service Navigation Support	2021	Bernie *et al.*	Wrong publication type
	Beyond intervention into daily life: A systematic review of generalisation following social communication interventions for young children with autism	2020	Carruthers *et al.*	Valutata come fonte di studi

	The efficacy of executive function interventions in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis	2022	Cavalli *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Comparison of discrete trial teaching and the verbal behavior approach in early learners with autism in a school setting	2021	Chan	Wrong intervention
	The effectiveness of physical activity interventions on communication and social functioning in autistic children and adolescents: A meta-analysis of controlled trials	2021	Chan *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Comprehensive Attention Training System (CATS): A computerized executive-functioning training for school-aged children with autism spectrum disorder	2022	Chen *et al.*	Wrong intervention
	Effects of social stories intervention for children and adolescents with autism spectrum disorders: A protocol for a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	2020	Chen *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Group-Based Social Skills Training with Play for Children on the Autism Spectrum	2019	Chester *et al.*	Wrong comparison or study design
	Colorful Semantics in Cypriot-Greek-Speaking Children with Autism Spectrum Disorder	2021	Christopoulou *et al.*	Wrong intervention
	Efficacy of a computer-assisted cognitive-behavior therapy program for treating youth with anxiety and co-occurring autism spectrum disorder: camp Cope-A-Lot	2021	Cruz *et al.*	Wrong intervention
	A speech-sensory device for speech and other oral sensory problems in children and adolescent of Autism Spectrum Disorder	2020	Ctri	Non reperito
	Can social robots help children in healthcare contexts? A scoping review	2019	Dawe *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Self-initiations in young children with autism during Pivotal Response Treatment with and without robot assistance	2020	De Korte *et al.*	Wrong intervention
	Adolescents with autism spectrum disorder and social skills groups at school: A randomized trial comparing intervention environment and peer composition	2020	Dean *et al.*	Wrong comparison or study design
	The Relationship Between Operational Competency, Buy-In, and Augmentative and Alternative Communication Use in School-Age Children With Autism	2019	DeCarlo *et al.*	Non reperito
	Application of Latent Class Analysis to Identify Subgroups of Children with Autism Spectrum Disorders who Benefit from Social Skills Training	2021	Dekker *et al.*	Wrong comparison or study deisgn
	Early Achievements for Education Settings: an Embedded Teacher-Implemented Social	2020	Engelstad *et al.*	Non reperito

	Communication Intervention for Preschoolers With Autism Spectrum Disorder			
	Development of an Interactive Total Body Robot Enhanced Imitation Therapy for ASD children	2022	Fassina *et al.*	Wrong intervention
	A multi-component communication intervention for pre-verbal children with autism: optimizing outcomes	2019	Fuller *et al.*	Non reperito
	Enhancing social initiations using naturalistic behavioral intervention: Outcomes from a randomized controlled trial for children with autism	2021	Gengoux *et al.*.	Wrong intervention
	Teaching Preschoolers With Autism to Use Different Speech-Generating Device Display Formats During Play: Intervention and Secondary Factors	2020	Gevarter *et al.*	Non reperito
	Social skills group training in adolescents with disabilities: A systematic review	2022	Gilmore *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Efficacy of group social skills interventions on social competency and participation in adolescents with acquired and developmental disabilities: a systematic review protocol	2020	Gilmore *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Efficacy of psychosocial interventions for Autism spectrum disorder: an umbrella review	2022	Gosling *et al.*	Valutata come fonte di studi
	An adapted social communication intervention at home and education to promote social communication change in children with severe autism: the PACT-G RCT	2022	Green *et al.*	Wrong intervention
	Combined social communication therapy at home and in education for young autistic children in England (PACT-G): a parallel, single-blind, randomised controlled trial	2022	Green *et al.*	Non reperito
	Combined Physical Training Strategies Improve Physical Fitness, Behavior, and Social Skills of Autistic Children	2022	Haghighi *et al.*	Wrong intervention
	Multi-component communication intervention for children with autism: a randomized controlled trial	2020	Hampton *et al.*	Wrong intervention
	A Pilot Randomised Control Trial of Digitally-Mediated Social Stories for Children on the Autism Spectrum	2020	Hanrahan *et al.*	Wrong comparison or study design
	The effects of parent-implemented language interventions on child linguistic outcomes: A meta-analysis	2020	Heidlage *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Does Theory of Mind Training Enhance Empathy in Autism?	2019	Holopainen *et al.*	Non esiti
	Social cognitive skills groups increase medial prefrontal cortex activity in children with autism spectrum disorder	2021	Ibrahim *et al.*	Wrong comparison or study design

	Study to investigate the effectiveness of using a humanoid robot (kaspar) to improve the social skills of children with an autism spectrum disorder (ASD): a randomised controlled feasibility trial	2020	Irvine *et al.*	Wrong intervention
	Feasibility study of a randomised controlled trial to investigate the effectiveness of using a humanoid robot to improve the social skills of children with an autism spectrum disorder	2019	Irvine *et al.*	Non reperito
	Long-term social skills group training for children and adolescents with autism spectrum disorder: a randomized controlled trial	2019	Jonsson *et al.*	Wrong comparison or study design
	CrossFit KAMP: an intervention to improve peer relationships and exercise capacity in children with autism spectrum disorder	2020	Kaluzhny	Non reperito
	Crossfit kamp: an intervention to improve social skills in children with autism	2019	Kaluzhny *et al.*	Non reperito
	Fostering socio-emotional competencies in children on the autism spectrum using a parent-assisted serious game: A multicenter randomized controlled trial	2022	Kirst *et al.*	Wrong comparison or study deisgn
	The use of social robots with children and young people on the autism spectrum: A systematic review and meta-analysis	2022	Kouroupa *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Feasibility of autism-focused public speech training using a simple virtual audience for autism spectrum disorder	2020	Kumazaki *et al.*	Wrong intervention
	Enhancing Communication Skills of Individuals With Autism Spectrum Disorders While Maintaining Social Distancing Using Two Tele-Operated Robots	2020	Kumazaki *et al.*	Wrong comparison or study deisgn
	A Matter of Perspective: An Exploratory Study of a Theory of Mind Autism Intervention for Adolescents	2021	Lecheler *et al.*	Wrong comparison or study deisgn
	Social Skills Group Training for Students with Neurodevelopmental Disabilities in Senior High School-A Qualitative Multi-Perspective Study of Social Validity	2022	Leifler *et al.*	Wrong population
	Improving emotion perception in children with autism spectrum disorder with computer-based training and hearing amplification	2021	Leung *et al.*	Wrong intervention
	Examining the effects of application-based instruction on social communication and interaction skills in Chinese children with autism spectrum disorders	2021	Li	Wrong intervention
	Application of visual communication art design therapy in psychological construction of patients with autism	2022	Li *et al.*	Non reperito
	A Randomized Controlled Trial of Functional Communication Training via Telehealth for Young Children with Autism Spectrum Disorder	2020	Lindgren *et al.*	Wrong intervention

	Cluster Randomized Trial of a School Intervention for Children with Autism Spectrum Disorder	2019	Lopata *et al.*	Wrong intervention
	6.20 The project rex school-age program for children with autism spectrum disorder: clinical outcomes of a manualized social skills and parent training intervention	2020	Lowe *et al.*	Non reperito
	Outcomes of a Robot-Assisted Social-Emotional Understanding Intervention for Young Children with Autism Spectrum Disorders	2020	Marino *et al.*	Wrong intervention
	Effectiveness of Responsivity Intervention Strategies on Prelinguistic and Language Outcomes for Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Group and Single Case Studies	2022	McDaniel *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Point OutWords: protocol for a feasibility randomised controlled trial of a motor skills intervention to promote communicative development in non-verbal children with autism	2020	McKinney *et al.*	protocollo
	Non-pharmacological interventions for autism spectrum disorder in children: an overview of systematic reviews	2022	Meza *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Effectiveness of evidence-based intervention on social skill and communication among autism spectrum disorder children	2022	Minolin *et al.*	Wrong comparison or study deisgn
	Effectiveness of Evidence-based Nursing Intervention on communication and Social skill among Autism Spectrum Disorder Children and Quality of life of the parents	2022	Minolin *et al.*	Non reperito
	The Effect of Teaching Initiations on the Communication of Children with Autism Spectrum Disorder: a Randomized Clinical Trial	2022	Mohammadzaheri *et al.*	Wrong intervention
	A randomized controlled trial of Headsprout on the reading outcomes in children with autism using parents as facilitators	2021	Nally *et al.*	Wrong intervention
	The Edmark Reading Program: A comparison of computerized and table top presentation in reading outcomes in students with autism spectrum disorder	2021	Nally *et al.*	Wrong intervention
	PROMPT intervention for children with severe speech motor delay: a randomized control trial	2021	Namasivayam *et al.*	Wrong population
	An Evaluation of a Mobile Application Designed to Teach Receptive Language Skills to Children with Autism Spectrum Disorder	2019	Novack *et al.*	Wrong intervention
	Social skills group training for children and adolescents with autism spectrum disorder	2022	Olsson	Wrong comparison or study deisgn
	Text-only communications may offer a research springboard for learning more complex	2021	Ostryn	Wrong comparison or study design

	communications and literacy skills for individuals with autism spectrum disorders utilizing AAC			
	Augmentative and alternative communication for children with autism spectrum disorder: a randomised study of awareness and developmental language interventions	2020	Ozyurt *et al.*	Wrong comparison or study deisgn
	The feasibility and appropriateness of a peer-to-peer, play-based intervention for improving pragmatic language in children with autism spectrum disorder	2019	Parsons *et al.*	Wrong intervention
	Randomized Trial of a Computer-Assisted Intervention for Children With Autism in Schools	2020	Pellecchia *et al.*	Wrong intervention
	The Effects of the Pragmatic Intervention Programme in Children with Autism Spectrum Disorder and Developmental Language Disorder	2022	Pereira *et al.*	Wrong intervention
	Mixed martial arts training improves social skills and lessens problem behaviors in boys with Autism Spectrum Disorder	2021	Phung *et al.*	Wrong intervention
	Social Story Based Toothbrushing Education Versus Video-Modeling Based Toothbrushing Training on Oral Hygiene Status Among Male Students Aged 7–15 Years Old with Autism Spectrum Disorders in Tehran, Iran: a Quasi-Randomized Controlled Trial	2022	Piraneh *et al.*	Wrong intervention
	Development of emotional skills through videomodeling: A case study with a non-verbal participant	2020	Rega *et al.*	Wrong intervention
	Picture exchange communication system as a behavior modification technique for oral health assessment in autistic children	2022	Renuka *et al.*	Wrong outcome
	Psychosocial Health Interventions by Social Robots: Systematic Review of Randomized Controlled Trials	2019	Robinson *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Pragmatic contributions to early vocabulary and social communication in young autistic children with language and cognitive delays	2022	Rollins *et al.*	Wrong comparison or study design
	Pathways Early ASD Intervention as a Moderator of Parenting Stress on Parenting Behaviors: A Randomized Control Trial	2019	Rollins *et al.*	Wrong intervention
	Occupational Therapy's efficacy in children with Asperger's syndrome: a systematic review of randomized controlled trials	2019	Romagnoli *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Motivational behavioral group treatment for social deficits in preschool children with autism: Impact on talkativeness with typically developing peers	2020	Ruiz	Wrong intervention
	Theory of mind: Development, neurobiology, related areas and neurodevelopmental disorders	2019	Sahin *et al.*	Non reperito

	Project AIM: Autism intervention meta-analysis for studies of young children	2020	Sandbank *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Feasibility of an app-based parent-mediated speech production intervention for minimally verbal autistic children: development and pilot testing of a new intervention	2020	Saul & Norbury	Wrong outcome
	A Randomized Case Series Approach to Testing Efficacy of Interventions for Minimally Verbal Autistic Children	2021	Saul & Norbury	Wrong comparison or study design
	A Randomized Trial of Direct Instruction Language for Learning in Children With Autism Spectrum Disorder	2022	Scahill *et al.*	Non reperito
	Does Animation Facilitate Understanding of Graphic Symbols Representing Verbs in Children With Autism Spectrum Disorder?	2019	Schlosser *et al.*	Wrong comparison or study deisgn
	Picture Examination Communication System Versus Video Modelling in Improving Oral Hygiene of Children with Autism Spectrum Disorder: a Prospective Randomized Clinical Trial	2022	Shalabi *et al.*	Non reperito
	Peer engagement in toddlers with autism: community implementation of dyadic and individual Joint Attention, Symbolic Play, Engagement, and Regulation intervention	2020	Shire *et al.*	Wrong comparison or study deisgn
	Socially-Assistive Robots to Support Learning in Students on the Autism Spectrum: Investigating Educator Perspectives and a Pilot Trial of a Mobile Platform to Remove Barriers to Implementation	2022	Silvera-Tawil *et al.*	Wrong intervention
	Virtual interview training for autistic transition age youth: a randomized controlled feasibility and effectiveness trial	2021	Smith *et al.*	Wrong intervention
	Robot-based play-drama intervention may improve the narrative abilities of Chinese-speaking preschoolers with autism spectrum disorder	2019	So *et al.*	wrong intervention
	Robot dramas may improve joint attention of Chinese-speaking low-functioning children with autism: stepped wedge trials	2023	So *et al.*	Wrong comparison or study design
	Who is a better teacher for children with autism? Comparison of learning outcomes between robot-based and human-based interventions in gestural production and recognition	2019	So *et al.*	Wrong comparison or study design
	Efficacy of a novel augmentative and alternative communication system in promoting requesting skills in young children with Autism Spectrum Disorder in India: A pilot study	2022	Srinivasan *et al.*	Wrong comparison or study design
	Exploring the impact of early intervention on toddlers with ADD and their parents	2022	Stover	Wrong intervention

	The Developmental Sequence and Relations Between Gesture and Spoken Language in Toddlers With Autism Spectrum Disorder	2020	Talbott *et al.*	Wrong intervention
	Association between Copy Number Variation and Response to Social Skills Training in Autism Spectrum Disorder	2019	Tammimies *et al.*	Wrong intervention
	Secret Agent Society: a Randomized Controlled Trial of a Transdiagnostic Youth Social Skills Group Treatment	2022	Temkin *et al.*	Non reperito
	Effect of Video Modeling and Primary Reinforcers on the Push-Up Performance of Elementary-Aged Male Students with Autism Spectrum Disorder	2020	Trocki-Ables *et al.*	Wrong comparison or study design
	Social Cognitive Interventions for Adolescents with Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review	2020	Tseng *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Immersive Virtual Reality for Teaching Law Enforcement Interaction Skills to Autistic Adolescents and Adults: results of a Randomized Control Trial	2022	Turnacioglu *et al.*	Non reperito
	Pivotal Response Treatment with and without robot-assistance for children with autism: a randomized controlled trial	2022	van den Berk-Smeekens *et al.*	Wrong intervention
	Adherence and acceptability of a robot-assisted Pivotal Response Treatment protocol for children with autism spectrum disorder	2020	van den Berk-Smeekens *et al.*	Wrong intervention
	Investigating SOcial Competence and Isolation in children with Autism taking part in LEGO-based therapy clubs in School Environments (I-SOCIALISE): study protocol	2019	Varley *et al.*	Wrong publication type
	Effect of Wearable Digital Intervention for Improving Socialization in Children With Autism Spectrum Disorder: a Randomized Clinical Trial	2019	Voss *et al.*	Wrong comparison or study design
	Cost-utility analysis of LEGO based therapy for school children and young people with autism spectrum disorder: results from a randomised controlled trial	2022	Wang *et al.*	Wrong intervention
	Promoting social attention in 3-year-olds with ASD through gaze-contingent eye tracking	2020	Wang *et al.*	wrong intervention
	Effect of Preemptive Intervention on Developmental Outcomes Among Infants Showing Early Signs of Autism: a Randomized Clinical Trial of Outcomes to Diagnosis	2021	Whitehouse *et al.*	Wrong population
	Effects of the video game 'Mindlight' on anxiety of children with an autism spectrum disorder: a randomized controlled trial	2020	Wijnhoven *et al.*	Wrong comparison or study design
	Autism Spectrum Social Stories In Schools Trial 2 (ASSSIST2): study protocol for a randomised controlled trial analysing clinical and cost-effectiveness of Social Stories™ in primary schools	2020	Wright *et al.*	Wrong publication type

	Parent utilization of ImPACT intervention strategies is a mediator of proximal then distal social communication outcomes in younger siblings of children with ASD	2021	Yoder *et al.*	Wrong intervention
	A Magic Trick Training Program to Improve Social Skills and Self-Esteem in Adolescents With Autism Spectrum Disorder	2023	Yuen *et al.*	Wrong comparison or study deisgn
	Music therapy as social skill intervention for children with comorbid ASD and ID: study protocol for a randomized controlled trial	2020	Yum *et al.*	Wrong publication type
	A Randomized Controlled Trial of an Intelligent Robotic Response to Joint Attention Intervention System	2020	Zheng *et al.*	Wrong publication type
	Brief Report: Effectiveness of an Accelerated Version of the PEERS® Social Skills Intervention for Adolescent	2020	Matthews *et al.*	Wrong compariosn
	Efficacy of PEERS® for Adolescents via Telehealth Delivery	2022	Estabillo *et al.*	Wrong compariosn
	A randomized controlled trial to examine the effectiveness of the Dutch version of the Program for the Education and Enrichment of Relational Skills (PEERS®).	2022	Idris *et al.*	Wrong compariosn
	Adaptive technological interventions for autism spectrum disorder: a literature review	2022	Alcañiz *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Interventions for the improvement of social skills in autism spectrum disorder in India: A systematic review	2021	Alexander *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Teleintervention for users of augmentative and alternative communication devices: A systematic review	2023	Bekteshi *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Enhancing social interactions for youth with autism spectrum disorder through training programs for typically developing peers: A systematic review	2021	Birnschein *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Group-based educational interventions in adolescents and young adults with ASD without ID: a systematic review focusing on the transition to adulthood	2022	Chancel *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Friendship interventions and measurements in children with ASD: A systematic review	2022	Chang *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Extended Reality (XR) and telehealth interventions for children or adolescents with autism spectrum disorder: Systematic review of qualitative and quantitative studies	2022	Chen *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Interventions for Transition-Age Youth With Disabilities: A Meta-Analysis of Group Design Studies	2022	Crowley	Valutata come fonte di studi
	Systematic Review of Matrix Training for Individuals With Autism Spectrum Disorder	2020	Curiel *et al.*	Valutata come fonte di studi

	Video Games for the Treatment of Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review.	2022	Jiménez-Muñoz *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Social media interventions for autistic individuals: Systematic review.	2023	Gabarron *et al.*	Valutata come fonte di studi
	A systematic review of program circumstances in training social skills to adolescents with high-functioning autism	2022	Mirzaei *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Systematic review suggests social-communication interventions can be effective when implemented in inclusive schools with children with autism spectrum disorders1	2020	Muharib *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Verbal behavior for school-aged children with autism spectrum disorder: What does the literature say?	2021	Myriam *et al.*	Valutata come fonte di studi
	A Systematic Review of the Efficacy of Early Initiation of Speech Therapy and Its Positive Impact on Autism Spectrum Disorder.	2023	Osman *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Augmentative and Alternative Communication and Speech Production for Individuals with ASD: A Systematic Review	2021	White *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Improving Social Knowledge and Skills among Adolescents with Autism: Systematic Review and Meta-Analysis of UCLA PEERS® for Adolescents	2021	Zheng *et al.*	Valutata come fonte di studi
	The effectiveness of interventions targeting social-communication skills for adolescents and adults with autism spectrum disorders: a meta-analysis, quality review, and single-case analysis	2022	Wattanawongwan *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Social–behavioral interventions for secondary-level students with high-functioning autism in public school settings: A meta-analysis	2021	McKeithan *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Caregiver involvement in communication skills for individuals with ASD and IDD: A meta-analytic review of single-case research on the English, Chinese, and Japanese literature	2021	Liao *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Effectiveness of using mobile technology to improve cognitive and social skills among individuals with autism spectrum disorder: Systematic literature review	2021	Leung *et al.*	Valutata come fonte di studi
	An Initial Pilot Study Examining Child Social Skills, Caregiver Styles, and Family Functioning in the PEERS® for Preschoolers Program for Young Autistic Children and their Caregivers.	2022	Factor *et al.*	Non reperito
	A delayed intervention start randomized controlled trial of high- and low-tech communication training approaches for school-age autistic children with co-occurring intellectual disability	2023	Gilroy *et al.*	Non reperito

	Can I join in? Multiple case study investigation of play performance generalisation for children with autism spectrum disorder from dyad to triad.	2020	Kent *et al.*	Wrong comparison or study design
	Logotherapy to improve parent-child relationship among mothers of autistic children: a randomized clinical trial.	2021	Mihandoust *et al.*	No outcome
	Effectiveness of group logotherapy on meaning in life in mothers of children with autism spectrum disorder: A randomized clinical trial	2021	Mihandoust *et al.*	No outcome
	Peer's pragmatic language outcomes following a peer-mediated intervention for children with autism: A randomised controlled trial.	2020	Parsons *et al.*	Wrong population assessement
	Effects of Social Skills Training for Adolescents on the Autism Spectrum: a Randomized Controlled Trial of the Polish Adaptation of the PEERS® Intervention via Hybrid and In-Person Delivery	2022	Płatos, *et al.*	Wrong comparison
	Peer support interventions for parents and carers of children with complex needs.	2021	Sartore *et al.*	Wron publication type
	Evaluating Behavioral Skills Training as an Evidence-Based Practice When Training Parents to Intervene with Their Children.	2021	Schaefer *et al.*	Wrong publication type
	A systematic search and appraisal of intervention characteristics used to develop varied communication functions in children with autism who use aided AAC	2022	Logan *et al.*	Valutata come fonte di studi
	Can We Play Together? A Closer Look at the Peers of a Peer-Mediated Intervention to Improve Play in Children with Autism Spectrum Disorder. Can I join in? Multiple case study investigation of play performance generalisation for children with autism spectrum disorder from dyad to triad	2019-2020	Kent *et al.*	Valutati ed esclusi dopo verifica dati

Evidence to Decision Framework _PECS

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico, si dovrebbe utilizzare gli interventi comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo AAC/Picture Exchange Communication System?	
POPOLAZIONE:	bambini e adolescenti con ASD?
INTERVENTO:	comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo Picture Exchange Communication System
CONFRONTO:	nessun intervento o treatment as usual
ESITI PRINCIPALI:	Abilità di linguaggio espressivo - sottogruppo PECS (punteggi più alti indicano miglioramento); Abilità di linguaggio ricettivo - sottogruppo PECS (punteggi più alti indicano miglioramento); Ritenzione in trattamento - sottogruppo PECS; Sintomi core - comunicazione, interazione sociale (punteggi più bassi indicano miglioramento); Sintomi core - comunicazione, interazione sociale (punteggi più bassi indicano miglioramento);
SETTING:	Ambulatoriale e Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Servizio Sanitario Nazionale
BACKGROUND:	Linee Guida ISS sulla diagnosi e trattamento di bambini ed adolescenti con ASD
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Arduino Maurizio, Bellosio Cristina, Biasci Sandra, Buono Serafino, Cappa Corrado, Cordò Concetta, Di Tommaso Emanuela, Duff Clelia Maria, Massagli Angelo, Molteni Massimo, Nardocci Francesco, Reali Laura, Felici Claudia. Schünemann Holger, Tancredi Raffaella, Valeri Giovanni, Venturini Lorella, Zuddas Alessandro. Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: nessuno. Membri assenti: nessuno. Tutti i membri hanno approvato la formulazione del testo della raccomandazione sottoposta a consultazione pubblica, revisione esterna e la formulazione finale del testo della raccomandazione

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Si veda **Premessa** e **Interventi per la comunicazione sociale e l'interazione** della sezione **INTERVENTI TERAPEUTICI RIABILITATIVI/ABILITATIVI** della Linea Guida	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ● Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non lo so	Si veda **Appendice A** **Analisi di sottogruppo** Non sono state effettuate analisi di sottogruppo per il sottogruppo PECS.	

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non lo so	Si veda **Appendice A** **Analisi di sottogruppo** Non sono state effettuate analisi di sottogruppo per il sottogruppo PECS.	Non sono stati identificati effetti indesiderabili

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	La qualità delle prove è stata abbassata principalmente per imprecisione, dato il basso numero di partecipanti nei trial e per le modalità di conduzione relative alla cecità dei partecipanti e dei clinici/genitori e dei valutatori dell'esito (performance e detection bias). Complessivamente la qualità delle prove è molto bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa e perchè per nessun esito critico erano disponibili dati).	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

<table>
<tr><th>GIUDIZI</th><th>RICERCA DELLE PROVE</th><th>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</th></tr>
<tr>
<td>● Importante incertezza o variabilità
○ Probabilmente importante incertezza o variabilità
○ Probabilmente non importante incertezza o variabilità
○ Nessuna importante incertezza o variabilità</td>
<td>Dalla ricerca di letteratura sono stati individuati due studi (McConachie et al., 2015, McConachie et al., 2018) che riportano i risultati di un progetto (il progetto MeASURe) che aveva i seguenti obiettivi:
a. Identificare ed esaminare gli strumenti utilizzati per la valutazione degli esiti in bambini con ASD
b. Identificare quali esiti sono importanti per i genitori di bambini con ASD per il monitoraggio dei progressi nel tempo.
Per rispondere a questi due obiettivi il progetto prevedeva:
1) una revisione della letteratura qualitativa, usando le banche dati MEDLINE, CINAHL e PsycINFO (fino a Dicembre 2012);
2) una consultazione - tramite gruppi e via e-mail – con le famiglie di bambini ed adolescenti con disturbo dello spettro autistico;
3) un sondaggio attraverso reti di professionisti della salute, dell'istruzione e ricercatori per esplorare quali esiti sono più spesso misurati dai professionisti della prima infanzia nel monitorare i progressi dei bambini.

<u>Risultati</u>
È stata riscontrata una notevole differenza tra gli esiti valutati importanti dai genitori e gli esiti più frequentemente misurati da clinici ed educatori. L'esperienza dei genitori con i loro figli li portano a enfatizzare risultati come il benessere emotivo dei bambini ed il loro funzionamento all'interno del nucleo famigliare. I clinici e gli educatori hanno riconosciuto di essere portati a misurare, invece, ciò per cui hanno gli strumenti. Inoltre, hanno riconosciuto che la loro pratica è influenzata da un'enfasi sulle caratteristiche dei sintomi core che definiscono lo spettro del disturbo autistico e sui disturbi del comportamento; quindi, sono più portati a pensare come il bambino agisce sull'ambiente piuttosto che vedere come il bambino è influenzato dall' ambiente. In seguito alla consultazione con i genitori, sono stati selezionati e discussi gli esiti legati a difficoltà funzionali, indicatori di livelli di attività, indicatori di relazioni sociali ed esiti legati alla famiglia. Di seguito sono riportati i primi 10 esiti con la seguente gerarchia dal primo all'ultimo in ordine di importanza:

<table>
<tr><th>Esito</th><th>Punteggio</th></tr>
<tr><td>Felicità</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Ansia</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Disagio se si viene toccati, ipersensibilità a luci o rumori troppo forti</td><td>3,5</td></tr>
<tr><td>Auto stima</td><td>3,5</td></tr>
<tr><td>Angoscia</td><td>5</td></tr>
<tr><td>Comprensione di immagini e risoluzione di problemi utilizzando il ragionamento visivo</td><td>7</td></tr>
<tr><td>Relazioni con fratelli e sorelle</td><td>7</td></tr>
<tr><td>Stress genitoriale (insonnia, sintomi fisici)</td><td>7</td></tr>
<tr><td>Aggressività</td><td>10</td></tr>
<tr><td>Insonnia notturna</td><td>10</td></tr>
<tr><td>Esclusione sociale</td><td>10</td></tr>
</table>
</td>
<td></td>
</tr>
</table>

	Bibliografia • McConachie H, Parr JR, Glod M, Hanratty J, Livingstone N, Oono IP, Robalino S, Baird G, Beresford B, Charman T, Garland D, Green J, Gringras P, Jones G, Law J, Le Couteur AS, Macdonald G, McColl EM, Morris C, Rodgers J, Simonoff E, Terwee CB, Williams K. Systematic review of tools to measure outcomes for young children with autism spectrum disorder. *Health Technol Assess*. 2015 Jun;19(41):1-506 • McConachie H, Livingstone N, Morris C, Beresford B, Le Couteur A, Gringras P, Garland D, Jones G, Macdonald G, Williams K, Parr JR. Parents Suggest Which Indicators of Progress and Outcomes Should be Measured in Young Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018 Apr;48(4):1041-1051	

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ● Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so	Per i dettagli sugli effetti si veda il testo della Linea Guida	

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Costi molto elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati	Vedi report di analisi economica	

○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non so		

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Vedi report analisi economica	

Costo efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso	Vedi report di analisi economica	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto	Dalla valutazione effettuata con l'aggiornamento non sono state reperite ulteriori informazioni rispetto a quanto già esaminato con la ricerca bibliografica su Medline, Embase, CENTRAL e PsycINFO senza limiti di tempo. Erano stati recuperati 628 documenti, di cui 34 valutati in full-text. Abbiamo inoltre cercato informazioni	Il giudizio è "non so" perchè gli effetti non sono chiari

○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ● Non lo so	sull'equità negli studi inclusi per la valutazione di efficacia e sicurezza. Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'equità.	

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non lo so	Dalla valutazione effettuata con l'aggiornamento non sono state reperite ulteriori informazioni rispetto a quanto già esaminato con la ricerca bibliografica su Medline, Embase, CENTRAL e PsycINFO senza limiti di tempo. Erano stati recuperati 628 documenti, di cui 34 valutati in full-text. Abbiamo inoltre cercato informazioni sull'accettabilità negli studi inclusi per la valutazione di efficacia e sicurezza. Nessuno studio valutava l'accettabilità degli interventi comunicativi e per la comunicazione sociale e interazione, sottogruppo PECS. Abbiamo poi valutato l'accettabilità da parte dei bambini con ASD attraverso la stima della ritenzione in trattamento dei partecipanti, calcolata con i dati estratti dagli RCT inclusi. Si veda l'**Appendice A** **Bibliografia** • Howlin P, Gordon RK, Pasco G, Wade A, Charman T. The effectiveness of Picture Exchange Communication System (PECS) training for teachers of children with autism: a pragmatic, group randomised controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2007 May;48(5):473-81	L'accettabilità è stata giudicata "probabilmente sì", perché gli effetti sono incerti, ma l'esperienza dei membri del panel suggerisce che sia accettabile per i principali stakeholders.

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non lo so	Dalla valutazione effettuata con l'aggiornamento non sono state reperite ulteriori informazioni rispetto a quanto già esaminato con la ricerca bibliografica su Medline, Embase, CENTRAL e PsycINFO senza limiti di tempo. Erano stati recuperati 628 documenti, di cui 34 valutati in full-text. Abbiamo inoltre cercato informazioni sull'accettabilità degli interventi comunicativi e per la comunicazione sociale e interazione negli studi inclusi per la valutazione di efficacia e sicurezza. È stato incluso uno studio che valutava la fattibilità degli interventi per la comunicazione e l'interazione sociale, sottogruppo PECS. Lo studio (Choi *et al.*, 2010) ha valutato l'implementazione procedurale di un intervento di comunicazione aumentativa e alternativa (AAC)	

	erogato attraverso speech-generating devices (SGD) o picture-exchange in 3 bambini con ASD e 1 con disabilità intellettiva (età 7-9,5 anni). La percentuale media di integrità procedurale per tutti i partecipanti è stata del 99% (range 95-100%). **Bibliografia** • Choi H, O'Reilly M, Sigafoos J, Lancioni G. Teaching requesting and rejecting sequences to four children with developmental disabilities using augmentative and alternative communication. *Res Dev Disabil*. 2010 Mar-Apr;31(2):560-7	

Sintesi dei giudizi

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	**Piccoli**	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	**Irrilevanti**		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	**Importante incertezza o variabilità**	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	**Non è favorevole né al confronto né all'intervento**	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	**Costi moderati**	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	**Nessuno studio incluso**
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	**Non so**
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto	**Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento**	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

APPENDICE A

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	**Rischio con comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo Picture Exchange Communication System**			
Ritenzione in trattamento - sottogruppo PECS follow up: medio 36 settimane	857 per 1.000	**934 per 1.000** (789 a 1.000)	**RR 1.09** (0.92 a 1.28)	87 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b]

* **Il rischio nel gruppo di intervento** (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e **sull'effetto relativo** dell'intervento (e il suo IC al 95 %).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE Working Group
Qualità Alta: Siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato
Qualità Moderata: Siamo moderatamente fiduciosi nella stima effetto: l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso
Qualità Bassa: la nostra fiducia nella stima effetto è limitata: l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato
Qualità Molto Bassa : Abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto: l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Spiegazioni

a. Alto rischio di performance e detection bias
b. Optimal Information size non raggiunto. Campione molto piccolo (<100 soggetti). <100 eventi

Bibliografia

1. Howlin P, Gordon RK, Pasco G, Wade A, Charman T. The effectiveness of Picture Exchange Communication System (PECS) training for teachers of children with autism: a pragmatic, group randomised controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2007 May;48(5):473-81

Evidence to Decision Framework_Speech Generating Device

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico, si dovrebbe utilizzare gli interventi comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo Speech Generating Devices?	
POPOLAZIONE:	bambini e adolescenti con ASD?
INTERVENTO:	comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo Speech Generating Devices
CONFRONTO:	nessun intervento o treatment as usual
ESITI PRINCIPALI:	Intenzionalità comunicativa - Speech generating device; Abilità linguaggio espressivo - Speech generating device; Ritenzione in trattamento - sottogruppo speech generating device;
SETTING:	Ambulatoriale e Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Servizio Sanitario Nazionale
BACKGROUND:	Linee Guida ISS sulla diagnosi e trattamento di bambini ed adolescenti con ASD
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Arduino Maurizio, Bellosio Cristina, Biasci Sandra, Buono Serafino, Cappa Corrado, Cordò Concetta, Di Tommaso Emanuela, Duff Clelia Maria, Massagli Angelo, Molteni Massimo, Nardocci Francesco, Reali Laura, Felici Claudia. Schünemann Holger, Tancredi Raffaella, Valeri Giovanni, Venturini Lorella, Zuddas Alessandro. Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: nessuno. Membri assenti: nessuno. Tutti i membri hanno approvato la formulazione del testo della raccomandazione sottoposta a consultazione pubblica, revisione esterna e la formulazione finale del testo della raccomandazione

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si	Si veda **Premessa** e **Interventi per la comunicazione sociale e l'interazione** della sezione **INTERVENTI TERAPEUTICI RIABILITATIVI/ABILITATIVI** della Linea Guida	

● Si ○ Varia ○ Non so		

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ○ Piccoli ● Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non lo so	Si veda **Appendice A**	

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non lo so	Si veda **Appendice A**	

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	La qualità delle prove è stata abbassata principalmente per imprecisione, dato il basso numero di partecipanti nei trial, per le modalità di conduzione relative alla cecità dei partecipanti e dei clinici/genitori e dei valutatori dell'esito (performance e detection bias). Complessivamente la qualità delle prove è molto bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa e perché erano disponibili dati per soli 2 esiti critici: abilità di linguaggio espressivo e intenzionalità comunicativa) e per un esito importante (ritenzione in trattamento).	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

● Importante incertezza o variabilità
○ Probabilmente importante incertezza o variabilità
○ Probabilmente non importante incertezza o variabilità
○ Nessuna importante incertezza o variabilità

Dalla ricerca di letteratura sono stati individuati due studi (McConachie *et al*, 2015; McConachie *et al.*, 2018) che riportano i risultati di un progetto (il progetto MeASURe) che aveva i seguenti obiettivi:
a. Identificare ed esaminare gli strumenti utilizzati per la valutazione degli esiti in bambini con ASD
b. Identificare quali esiti sono importanti per i genitori di bambini con ASD per il monitoraggio dei progressi nel tempo.
Per rispondere a questi due obiettivi il progetto prevedeva:
1) una revisione della letteratura qualitativa, usando le banche dati MEDLINE, CINAHL e PsycINFO (fino a dicembre 2012);
2) una consultazione - tramite gruppi e via e-mail – con le famiglie di bambini ed adolescenti con disturbo dello spettro autistico;
3) un sondaggio attraverso reti di professionisti della salute, dell'istruzione e ricercatori per esplorare quali esiti sono più spesso misurati dai professionisti della prima infanzia nel monitorare i progressi dei bambini.

Risultati È stata riscontrata una notevole differenza tra gli esiti valutati importanti dai genitori e gli esiti più frequentemente misurati da clinici ed educatori. L'esperienza dei genitori con i loro figli li portano a enfatizzare risultati come il benessere emotivo dei bambini ed il loro funzionamento all'interno del nucleo famigliare. I clinici e gli educatori hanno riconosciuto di essere portati a misurare, invece, ciò per cui hanno gli strumenti. Inoltre, hanno riconosciuto che la loro pratica è influenzata da un'enfasi sulle caratteristiche dei sintomi core che definiscono lo spettro del disturbo autistico e sui disturbi del comportamento; quindi, sono più portati a pensare come il bambino agisce sull'ambiente piuttosto che vedere come il bambino è influenzato dall' ambiente. In seguito alla consultazione con i genitori, sono stati selezionati e discussi gli esiti legati a difficoltà funzionali, indicatori di livelli di attività, indicatori di relazioni sociali ed esiti legati alla famiglia. Di seguito sono riportati i primi 10 esiti con la seguente gerarchia dal primo all'ultimo in ordine di importanza:

Esito	Punteggio
Felicità	1
Ansia	2
Disagio se si viene toccati, ipersensibilità a luci o rumori troppo forti	3,5
Auto stima	3,5
Angoscia	5
Comprensione di immagini e risoluzione di problemi utilizzando il ragionamento visivo	7
Relazioni con fratelli e sorelle	7
Stress genitoriale (insonnia, sintomi fisici)	7
Aggressività	10
Insonnia notturna	10
Esclusione sociale	10

Bibliografia

- McConachie H, Parr JR, Glod M, Hanratty J, Livingstone N, Oono IP, Robalino S, Baird G, Beresford B, Charman T, Garland D, Green J, Gringras P, Jones G, Law J, Le Couteur AS,

	Macdonald G, McColl EM, Morris C, Rodgers J, Simonoff E, Terwee CB, Williams K. Systematic review of tools to measure outcomes for young children with autism spectrum disorder. *Health Technol Assess*. 2015 Jun;19(41):1-506 • McConachie H, Livingstone N, Morris C, Beresford B, Le Couteur A, Gringras P, Garland D, Jones G, Macdonald G, Williams K, Parr JR. Parents Suggest Which Indicators of Progress and Outcomes Should be Measured in Young Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018 Apr;48(4):1041-1051	

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so	Per i dettagli sugli effetti si veda il testo della Linea Guida	

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Costi molto elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non so	Vedi report di analisi economica	

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Vedi report di analisi economica	

Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso	Vedi report di analisi economica	

Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Riduce l'equità ● Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità	Dalla valutazione effettuata con l'aggiornamento non sono state reperite ulteriori informazioni rispetto a quanto già esaminato con la ricerca bibliografica su Medline, Embase, CENTRAL e PsycINFO senza limiti di tempo. Erano stati recuperati 628 documenti, di cui 34 valutati in full-text. Abbiamo inoltre cercato informazioni sull'equità negli studi inclusi per la valutazione di efficacia e sicurezza. Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'equità.	

○ Varia ○ Non lo so		

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non lo so	Dalla valutazione effettuata con l'aggiornamento non sono state reperite ulteriori informazioni rispetto a quanto già esaminato con la ricerca bibliografica su Medline, Embase, CENTRAL e PsycINFO senza limiti di tempo. Erano stati recuperati 628 documenti, di cui 34 valutati in full-text. Abbiamo inoltre cercato informazioni sull'accettabilità negli studi inclusi per la valutazione di efficacia e sicurezza. Abbiamo poi valutato l'accettabilità da parte dei bambini con ASD attraverso la stima della ritenzione in trattamento dei partecipanti, calcolata con i dati estratti dagli RCT inclusi. Si veda **Appendice A**.	

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non lo so	Dalla valutazione effettuata con l'aggiornamento non sono state reperite ulteriori informazioni rispetto a quanto già esaminato con la ricerca bibliografica su Medline, Embase, CENTRAL e PsycINFO senza limiti di tempo. Erano stati recuperati 628 documenti, di cui 34 valutati in full-text. Abbiamo inoltre cercato informazioni sull'accettabilità degli interventi comunicativi e per la comunicazione sociale e interazione negli studi inclusi per la valutazione di efficacia e sicurezza. Uno studio valutava la fattibilità dell'intervento di comunicazione aumentativa e alternativa (AAC) erogato attraverso speech-generating devices (SGD) o picture-exchange in 3 bambini con ASD e 1 con disabilità intellettiva (età 7-9,5 anni) (Choi *et al.*, 2010). La percentuale media di integrità procedurale per tutti i partecipanti è stata del 99% (range 95-100%). **Bibliografia** • Choi H, O'Reilly M, Sigafoos J, Lancioni G. Teaching requesting and rejecting sequences to four children with developmental disabilities using augmentative and alternative communication. *Res Dev Disabil*. 2010 Mar-Apr;31(2):560-7	

Sintesi dei giudizi

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	**Moderati**	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	**Irrilevanti**		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	**Importante incertezza o variabilità**	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	**Costi moderati**	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	**Nessuno studio incluso**
EQUITA'	Riduce l'equità	**Probabilmente riduce l'equità**	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto	**Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento**	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

APPENDICE A

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	**Rischio con comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo Speech Generating Devices**			
Intenzionalità comunicativa - Speech generating device valutato con: spontaneous communicative utterances(TSCU - SALT)/clinico (punteggi più elevati corrispondono a miglioramento) follow up: medio 12 settimane	La media intenzionalità comunicativa - Speech generating device era **0**	SMD **0.91 maggiore** (0.38 maggiore a 1.44 maggiore)[a]	-	61 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ Molto bassa[b,c,d]
Abilità linguaggio espressivo - Speech generating device valutato con: total number of different word roots (TDWR-SALT)/clinico (punteggi più elevati corrispondono a miglioramento) follow up: medio 12 settimane	La media abilità linguaggio espressivo - Speech generating device era **0**	SMD **0.47 maggiore** (0.04 inferiore a 0.98 maggiore)[e]	-	61 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ Molto bassa[b,d]
Ritenzione in trattamento - sottogruppo speech generating device follow up: medio 12 settimane	900 per 1.000	**900 per 1.000** (765 a 1.000)	**RR 1.00** (0.85 a 1.18)	61 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ Molto bassa[b,f]

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	**Rischio con comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo Speech Generating Devices**			

* **Il rischio nel gruppo di intervento** (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e **sull'effetto relativo** dell'intervento (e il suo IC al 95 %).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE Working Group
Qualità Alta: Siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato
Qualità Moderata: Siamo moderatamente fiduciosi nella stima effetto: l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso
Qualità Bassa: la nostra fiducia nella stima effetto è limitata: l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato
Qualità Molto Bassa : Abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto: l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Spiegazioni

a. SMD 0.91
b. Alto rischio di performance e detection bias
c. Importante eterogeneità (I^2: 73%)
d. Campione molto piccolo (meno di 100 soggetti)
e. SMD 0.46
f. Optimal Infornation size non raggiunto. Campione molto piccolo (<100 soggetti). <100 eventi

Bibliografia

1. Kasari C, Kaiser A, Goods K, Nietfeld J, Mathy P, Landa R, Murphy S, Almirall D. Communication interventions for minimally verbal children with autism: a sequential multiple assignment randomized trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014 Jun;53(6):635-46

Evidence to Decision Framework _Theory of mind

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico, si dovrebbe utilizzare gli interventi comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo Theory of Mind?	
POPOLAZIONE:	bambini e adolescenti con ASD?
INTERVENTO:	comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo Theory of Mind
CONFRONTO:	nessun intervento o treatment as usual
ESITI PRINCIPALI:	Sintomi core -comunicazione interazione sociale- sottogruppo ToM; Sintomi core – comunicazione interazione sociale – sottogruppo ToM ; Sintomi core – comunicazione interazione sociale – sottogruppo ToM; Sintomi core – comunicazione interazione sociale – sottogruppo ToM; Ritenzione in trattamento – sottogruppo ToM;
SETTING:	Ambulatoriale e Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Servizio Sanitario Nazionale
BACKGROUND:	Linee Guida ISS sulla diagnosi e trattamento di bambini ed adolescenti con ASD
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Arduino Maurizio, Bellosio Cristina, Biasci Sandra, Buono Serafino, Cappa Corrado, Cordò Concetta, Di Tommaso Emanuela, Duff Clelia Maria, Massagli Angelo, Molteni Massimo, Nardocci Francesco, Reali Laura, Felici Claudia. Schünemann Holger, Tancredi Raffaella, Valeri Giovanni, Venturini Lorella, Zuddas Alessandro. Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: nessuno. Membri assenti: nessuno. Tutti i membri hanno approvato la formulazione del testo della raccomandazione sottoposta a consultazione pubblica, revisione esterna e la formulazione finale del testo della raccomandazione

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente	Si veda **Premessa** e **Interventi per la comunicazione sociale e l'interazione** della sezione **INTERVENTI TERAPEUTICI RIABILITATIVI/ABILITATIVI** della Linea Guida	

si ● Si ○ Varia ○ Non so		

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ● Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non lo so	Vedi **Appendice A** **Analisi di sottogruppo** Non sono state effettuate ulteriori analisi di sottogruppo per il sottogruppo ToM	

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non lo so	Vedi **Appendice A** **Analisi di sottogruppo** Non sono state effettuate ulteriori analisi di sottogruppo per il sottogruppo ToM	

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	La qualità delle prove è stata abbassata principalmente per imprecisione, dato il basso numero di partecipanti nei trial, per le modalità di conduzione relative alla cecità dei partecipanti e dei clinici/genitori e dei valutatori dell'esito (performance e detection bias). Inoltre, molti dati relativi agli effetti sugli esiti considerati provengono da un numero di studi limitato. Complessivamente la qualità delle prove è molto bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa e perché sono disponibili prove di efficacia per un solo esito critico (Sintomi core -comunicazione interazione sociale) e un esito importante (ritenzione in trattamento).	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

<table>
<tr><th>GIUDIZI</th><th>RICERCA DELLE PROVE</th><th>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</th></tr>
<tr><td>● Importante incertezza o variabilità
○ Probabilmente importante incertezza o variabilità
○ Probabilmente non importante incertezza o variabilità
○ Nessuna importante incertezza o variabilità</td><td>Dalla ricerca di letteratura sono stati individuati due studi (McConachie et al., 2015; McConachie et al., 2018) che riportano i risultati di un progetto (il progetto MeASURe) che aveva i seguenti obiettivi:
a. Identificare ed esaminare gli strumenti utilizzati per la valutazione degli esiti in bambini con ASD
b. Identificare quali esiti sono importanti per i genitori di bambini con ASD per il monitoraggio dei progressi nel tempo.

Per rispondere a questi due obiettivi il progetto prevedeva:
1) una revisione della letteratura qualitativa, usando le banche dati MEDLINE, CINAHL e PsycINFO (fino a dicembre 2012);
2) una consultazione - tramite gruppi e via e-mail – con le famiglie di bambini ed adolescenti con disturbo dello spettro autistico;
3) un sondaggio attraverso reti di professionisti della salute, dell'istruzione e ricercatori per esplorare quali esiti sono più spesso misurati dai professionisti della prima infanzia nel monitorare i progressi dei bambini.

<u>Risultati</u>
È stata riscontrata una notevole differenza tra gli esiti valutati importanti dai genitori e gli esiti più frequentemente misurati da clinici e educatori. L'esperienza dei genitori con i loro figli li portano a enfatizzare risultati come il benessere emotivo dei bambini ed il loro funzionamento all'interno del nucleo famigliare. I clinici e gli educatori hanno riconosciuto di essere portati a misurare, invece, ciò per cui hanno gli strumenti. Inoltre, hanno riconosciuto che la loro pratica è influenzata da un'enfasi sulle caratteristiche dei sintomi core che definiscono lo spettro del disturbo autistico e sui disturbi del comportamento; quindi, sono più portati a pensare come il bambino agisce sull'ambiente piuttosto che vedere come il bambino è influenzato dall' ambiente. In seguito alla consultazione con i genitori, sono stati selezionati e discussi gli esiti legati a difficoltà funzionali, indicatori di livelli di attività, indicatori di relazioni sociali ed esiti legati alla famiglia. Di seguito sono riportati i primi 10 esiti con la seguente gerarchia dal primo all'ultimo in ordine di importanza:

<table>
<tr><th>Esito</th><th>Punteggio</th></tr>
<tr><td>Felicità</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Ansia</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Disagio se si viene toccati, ipersensibilità a luci o rumori troppo forti</td><td>3,5</td></tr>
<tr><td>Auto stima</td><td>3,5</td></tr>
<tr><td>Angoscia</td><td>5</td></tr>
<tr><td>Comprensione di immagini e risoluzione di problemi utilizzando il ragionamento visivo</td><td>7</td></tr>
<tr><td>Relazioni con fratelli e sorelle</td><td>7</td></tr>
<tr><td>Stress genitoriale (insonnia, sintomi fisici)</td><td>7</td></tr>
<tr><td>Aggressività</td><td>10</td></tr>
<tr><td>Insonnia notturna</td><td>10</td></tr>
<tr><td>Esclusione sociale</td><td>10</td></tr>
</table>

Bibliografia</td><td></td></tr>
</table>

	• McConachie H, Parr JR, Glod M, Hanratty J, Livingstone N, Oono IP, Robalino S, Baird G, Beresford B, Charman T, Garland D, Green J, Gringras P, Jones G, Law J, Le Couteur AS, Macdonald G, McColl EM, Morris C, Rodgers J, Simonoff E, Terwee CB, Williams K. Systematic review of tools to measure outcomes for young children with autism spectrum disorder. *Health Technol Assess*. 2015 Jun;19(41):1-506 • McConachie H, Livingstone N, Morris C, Beresford B, Le Couteur A, Gringras P, Garland D, Jones G, Macdonald G, Williams K, Parr JR. Parents Suggest Which Indicators of Progress and Outcomes Should be Measured in Young Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018 Apr;48(4):1041-1051	

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so	Per i dettagli sugli effetti si veda il testo della Linea Guida	

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Costi molto elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non so	Vedi report analisi economica	

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Vedi report analisi economica	

Costo efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso	Vedi report analisi economica	no included studies

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ● Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità	Dalla valutazione effettuata con l'aggiornamento non sono state reperite ulteriori informazioni rispetto a quanto già esaminato con la ricerca bibliografica su Medline, Embase, CENTRAL e PsycINFO senza limiti di tempo. Erano stati recuperati 628 documenti, di cui 34 valutati in full-text. Abbiamo inoltre cercato informazioni sull'equità negli studi inclusi per la valutazione di efficacia e sicurezza. Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'equità.	Persons with greater learning difficulties may have more challenges to benefit from this intervention if it is beneficial.

○ Varia ○ Non lo so		This is also because this intervention requires self payment. There will be challenges with access to the intervention on a national level.

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non lo so	Dalla valutazione effettuata con l'aggiornamento non sono state reperite ulteriori informazioni rispetto a quanto già esaminato con la ricerca bibliografica su Medline, Embase, CENTRAL e PsycINFO senza limiti di tempo. Erano stati recuperati 628 documenti, di cui 34 valutati in full-text. Abbiamo inoltre cercato informazioni sull'accettabilità negli studi inclusi per la valutazione di efficacia e sicurezza. Nessuno studio presentava informazioni riguardo l'accettabilità degli interventi comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo ToM. Abbiamo poi valutato l'accettabilità da parte dei bambini con ASD attraverso la stima della ritenzione in trattamento dei partecipanti, calcolata con i dati estratti dagli RCT inclusi. Si veda **Appendice A**	

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non lo so	Dalla valutazione effettuata con l'aggiornamento non sono state reperite ulteriori informazioni rispetto a quanto già esaminato con la ricerca bibliografica su Medline, Embase, CENTRAL e PsycINFO senza limiti di tempo. Erano stati recuperati 628 documenti, di cui 34 valutati in full-text. Abbiamo inoltre cercato informazioni sull'accettabilità degli interventi comunicativi e per la comunicazione sociale e interazione negli studi inclusi per la valutazione di efficacia e sicurezza. Nessuno studio presentava informazioni riguardo la fattibilità degli interventi comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo ToM.	

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	**Piccoli**	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	**Irrilevanti**		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	**Importante incertezza o variabilità**	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	**Costi moderati**	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	**Nessuno studio incluso**
EQUITA'	Riduce l'equità	**Probabilmente riduce l'equità**	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto	**Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento**	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

APPENDICE A

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	**Rischio con comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo Theory of Mind**			
Sintomi core - comunicazione interazione sociale- sottogruppo ToM valutato con: Social responsiveness scale/genitori (punteggi più elevati corrispondono a peggioramento) Scala da: 0 a 260 follow up: medio 8 settimane	La media Sintomi core - comunicazione interazione sociale- sottogruppo ToM era **0**	SMD **0.39 inferiore** (16.72 inferiore a 0,02 maggiore)	-	97 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b]
Sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo ToM valutato con: Social Skills Questionnaire (SSQ)/genitori (punteggi più elevati corrispondono a miglioramento) Scala da: 0 a 60 follow up: medio 8 settimane	La media sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo ToM era **0**	SMD **0.65 maggiore** (0.24 maggiore a 1.06 maggiore)	-	97 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b]
Sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo ToM valutato con: scale diverse /genitori follow up: medio 16 settimane	-	SMD **0.1 maggiore** (0.56 inferiore a 0.75 maggiore)	-	36 (1 RCT)[2]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b]

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	**Rischio con comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo Theory of Mind**			
Sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo ToM valutato con: scale diverse / insegnante o clinico follow up: medio 8 settimane	-	SMD **0.47 maggiore** (0,06 maggiore a 0.87 maggiore)	-	97 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b]
Ritenzione in trattamento - sottogruppo ToM follow up: intervallo 8 settimane a 16 settimane	96 per 100	**97 per 100** (93 a 100)	**RR 1.01** (0.96 a 1.07)	348 (4 RCT)[1,2,3,4]	⊕⊕◯◯ Bassa[a]

* **Il rischio nel gruppo di intervento** (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e **sull'effetto relativo** dell'intervento (e il suo IC al 95 %).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE Working Group
Qualità Alta: Siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato
Qualità Moderata: Siamo moderatamente fiduciosi nella stima effetto: l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso
Qualità Bassa: la nostra fiducia nella stima effetto è limitata: l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato
Qualità Molto Bassa : Abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto: l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Spiegazioni

a. Alto rischio di performance e detection bias
b. Campione molto piccolo (meno di 100 soggetti)

Bibliografia

1. Begeer S, Howlin P, Hoddenbach E, Clauser C, Lindauer R, Clifford P, Gevers C, Boer F, Koot HM. Effects and Moderators of a Short Theory of Mind Intervention for

Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Autism Res*. 2015 Dec;8(6):738-48

2. Begeer S, Gevers C, Clifford P, Verhoeve M, Kat K, Hoddenbach E, Boer F. Theory of Mind training in children with autism: a randomized controlled trial. *J Autism Dev* Disord. 2011 Aug;41(8):997-1006
3. Holopainen A, de Veld DMJ, Hoddenbach E, Begeer S. Does Theory of Mind Training Enhance Empathy in Autism? J Autism Dev Disord. 2019 Oct;49(10):3965-3972.
4. Vasilevska Petrovska I, Trajkovski V. Effects of a Computer-Based Intervention on Emotion Understanding in Children with Autism Spectrum Conditions. *J Autism Dev Disord*. 2019 Oct;49(10):4244-4255

Evidence to Decision Framework _Theory of mind-dispositivi informatici

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico, si dovrebbe utilizzare gli interventi comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo Theory of Mind erogato attraverso dispositivi informatici?	
POPOLAZIONE:	bambini e adolescenti con ASD?
INTERVENTO:	comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo Theory of Mind erogato attraverso dispositivi informatici
CONFRONTO:	nessun intervento o treatment as usual
ESITI PRINCIPALI:	Sintomi core - comunicazione interazione sociale- sottogruppo ToM/PC; Sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo ToM/PC; Sintomi core comunicazione interazione sociale - sottogruppo ToM/PC; Sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo ToM/PC; Sintomi core - comunicazione-interazione sociale - sottogruppo ToM/PC; Sintomi core - interessi ristretti,comportamenti ripetitivi - sottogruppo ToM/PC; Ritenzione in trattamento - sottogruppo ToM/PC;
SETTING:	Ambulatoriale e Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Servizio Sanitario Nazionale
BACKGROUND:	Linee Guida ISS sulla diagnosi e trattamento di bambini ed adolescenti con ASD
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Arduino Maurizio, Bellosio Cristina, Biasci Sandra, Buono Serafino, Cappa Corrado, Cordò Concetta, Di Tommaso Emanuela, Duff Clelia Maria, Massagli Angelo, Molteni Massimo, Nardocci Francesco, Reali Laura, Felici Claudia. Schünemann Holger, Tancredi Raffaella, Valeri Giovanni, Venturini Lorella, Zuddas Alessandro. Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: nessuno. Membri assenti: nessuno. Tutti i membri hanno approvato la formulazione del testo della raccomandazione sottoposta a consultazione pubblica, revisione esterna e la formulazione finale del testo della raccomandazione

Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Si veda **Premessa** e **Interventi per la comunicazione sociale e l'interazione** della sezione **INTERVENTI TERAPEUTICI RIABILITATIVI/ABILITATIVI** della Linea Guida	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ● Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non lo so	Vedi **Appendice A** **Analisi di sottogruppo** Non sono state effettuate analisi di sottogruppo per il sottogruppo ToM/PC.	

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non lo so	Vedi **Appendice A** **Analisi di sottogruppo** Non sono state effettuate analisi di sottogruppo per il sottogruppo ToM/PC.	

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	La qualità delle prove è stata abbassata principalmente per imprecisione, dato il basso numero di partecipanti nei trial, per le modalità di conduzione relative alla cecità dei partecipanti e dei clinici/genitori e dei valutatori dell'esito (performance e detection bias) e all'incertezza nel reporting bias e nel selection bias. Inoltre, molti dati relativi agli effetti sugli esiti considerati provengono da un numero di studi limitato. Complessivamente la qualità delle prove è molto bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa e perchè 6 esiti critici non erano disponibili dati: disregolazione emotiva, abilità cognitive, abilità del linguaggio recettivo, qualità della vita, imitazione, attenzione condivisa).	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità	Dalla ricerca di letteratura sono stati individuati due studi (McConachie *et al.*, 2015; McConachie *et al.*, 2018) che riportano i risultati di un progetto (il progetto MeASURe) che aveva i seguenti obiettivi: a. Identificare ed esaminare gli strumenti utilizzati per la valutazione degli esiti in bambini con ASD b. Identificare quali esiti sono importanti per i genitori di bambini con ASD per il monitoraggio dei progressi nel tempo. Per rispondere a questi due obiettivi il progetto prevedeva: 1) una revisione della letteratura qualitativa, usando le banche dati MEDLINE, CINAHL e PsycINFO (fino a dicembre 2012); 2) una consultazione - tramite gruppi e via e-mail – con le famiglie di bambini ed adolescenti con disturbo dello spettro autistico; 3) un sondaggio attraverso reti di professionisti della salute, dell'istruzione e ricercatori per esplorare quali esiti sono più spesso misurati dai professionisti della prima infanzia nel monitorare i progressi dei bambini. <u>Risultati</u> È stata riscontrata una notevole differenza tra gli esiti valutati importanti dai genitori e gli esiti più frequentemente misurati da clinici ed educatori. L'esperienza dei genitori con i loro figli li portano a enfatizzare risultati come il benessere emotivo dei bambini ed il loro funzionamento all'interno del nucleo famigliare. I clinici e gli educatori hanno riconosciuto di essere portati a misurare, invece, ciò per cui hanno gli strumenti. Inoltre, hanno riconosciuto che la loro pratica è influenzata da un'enfasi sulle caratteristiche dei sintomi core che definiscono lo spettro del disturbo autistico e sui disturbi del comportamento; quindi, sono più portati a pensare come il bambino agisce sull'ambiente piuttosto che vedere come il bambino è	

influenzato dall' ambiente. In seguito alla consultazione con i genitori, sono stati selezionati e discussi gli esiti legati a difficoltà funzionali, indicatori di livelli di attività, indicatori di relazioni sociali ed esiti legati alla famiglia. Di seguito sono riportati i primi 10 esiti con la seguente gerarchia dal primo all'ultimo in ordine di importanza:

Esito	Punteggio
Felicità	1
Ansia	2
Disagio se si viene toccati, ipersensibilità a luci o rumori troppo forti	3,5
Auto stima	3,5
Angoscia	5
Comprensione di immagini e risoluzione di problemi utilizzando il ragionamento visivo	7
Relazioni con fratelli e sorelle	7
Stress genitoriale (insonnia, sintomi fisici)	7
Aggressività	10
Insonnia notturna	10
Esclusione sociale	10

Bibliografia

- McConachie H, Parr JR, Glod M, Hanratty J, Livingstone N, Oono IP, Robalino S, Baird G, Beresford B, Charman T, Garland D, Green J, Gringras P, Jones G, Law J, Le Couteur AS, Macdonald G, McColl EM, Morris C, Rodgers J, Simonoff E, Terwee CB, Williams K. Systematic review of tools to measure outcomes for young children with autism spectrum disorder. *Health Technol Assess*. 2015 Jun;19(41):1-506
- McConachie H, Livingstone N, Morris C, Beresford B, Le Couteur A, Gringras P, Garland D, Jones G, Macdonald G, Williams K, Parr JR. Parents Suggest Which Indicators of Progress and Outcomes Should be Measured in Young Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018 Apr;48(4):1041-1051

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so	Per i dettagli sugli effetti si veda il testo della Linea Guida	

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Costi molto elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non so	Vedi report di analisi economica	

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Vedi report di analisi economica	

Costo efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso	Vedi report di analisi economica	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ● Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non lo so	Dalla valutazione effettuata con l'aggiornamento non sono state reperite ulteriori informazioni rispetto a quanto già esaminato con la ricerca bibliografica su Medline, Embase, CENTRAL e PsycINFO senza limiti di tempo. Erano stati recuperati 628 documenti, di cui 34 valutati in full-text. Abbiamo inoltre cercato informazioni sull'equità negli studi inclusi per la valutazione di efficacia e sicurezza. Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'equità.	potrebbe essere ridotta a causa della necessità del dispositivo tecnologico. The panel considered that the intervention may require presence of a second person who can follow the person with ASD in the non-technological administration Il panel ha ritenuto che l'intervento possa richiedere la presenza di una seconda persona che supporti e /o segua il bambino/adolescente con ASD nell'intervento

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non lo so	Dalla valutazione effettuata con l'aggiornamento non sono state reperite ulteriori informazioni rispetto a quanto già esaminato con la ricerca bibliografica su Medline, Embase, CENTRAL e PsycINFO senza limiti di tempo. Erano stati recuperati 628 documenti, di cui 34 valutati in full-text. Abbiamo inoltre cercato informazioni sull'accettabilità negli studi inclusi per la valutazione di efficacia e sicurezza. Abbiamo incluso uno studio che valutava l'accettabilità degli interventi per la comunicazione e l'interazione, sottogruppo ToM/PC, tramite una survey condotta con insegnanti e genitori, e che presentava solo risultati aggregati per i due gruppi (Fragioudakis M, 2009). Abbiamo poi valutato l'accettabilità da parte dei bambini con ASD attraverso la stima della ritenzione in trattamento dei partecipanti, calcolata con i dati estratti dagli RCT inclusi Si veda **Appendice A.** **Accettabilità da parte degli insegnanti** Fragioudakis (2010) ha confrontato l'accettabilità di quattro interventi sulle social skills (**social stories,** programmi cognitivo-comportamentali, interazioni peer-mediate e **dispositivi tecnologici**) con una survey rivolta a genitori di bambini con ASD (n=73), insegnanti di educazione generale (n=3), e insegnanti di educazione speciale (n=34), o sia genitori di bambini con ASD che insegnanti (n=7) attraverso il Treatment Evaluation Inventory-Short Form (TEI-SF) :punteggio da 9 a 45 con punteggi più alti che indicano una maggiore accettabilità. I principali risultati sono stati i seguenti: tutti e quattro i programmi di Social Skills sono stati considerati accettabili: Social Stories 33.4 (SD=7.2), Programmi cognitivo-comportamentali 34.6 (SD=6.4), Interazioni mediate da pari 34.5 (SD=6.9), Dispositivi Tecnologici 31.6 (SD=8.3). Riguardo alle motivazioni delle preferenze espresse, le opinioni personali o convinzioni su alcuni trattamenti sarebbero i determinanti più importanti (41%), seguiti dall'esperienza precedente con interventi specifici (40%) e gli interessi e/o le abilità del bambino (16%). I fattori più important nella scelta di un intervento per i propri figli o studenti sarebbero i bisogni individuali del bambino (44%), il tipo di intervento (34%) e l'efficacia dell'intervento (22%). **Bibliografia** • Fragioudakis, M. Treatment acceptability of social skills programs for children with autism: the influence of ethnicity, age, and problem severity. Office of Graduate Studies of Texas A&M University; 2009.	

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non lo so	Abbiamo effettuato una ricerca bibliografica su Medline, Embase, CENTRAL e PsycINFO senza limiti temporali. Sono stati recuperati 628 documenti, di cui 34 valutati in full-text. Abbiamo inoltre cercato informazioni sull'accettabilità degli interventi comunicativi e per la comunicazione sociale e interazione negli studi inclusi per la valutazione di efficacia e sicurezza. È stato incluso 1 studio che valutavano la fattibilità degli interventi per la comunicazione e l'interazione sociale, sottogruppo ToM/PC. Lo studio, Thomeer e collaboratori (2015) (n=43, età 7-12anni), ha misurato la fedeltà al trattamento basato su Theory of Mind/PC: questa, valutata nel 21% delle sessioni, era mediamente del 98%. **Bibliografia** • Thomeer ML, Smith RA, Lopata C, Volker MA, Lipinski AM, Rodgers JD, McDonald CA, Lee GK. Randomized Controlled Trial of Mind Reading and In Vivo Rehearsal for High-Functioning Children with ASD. *J Autism Dev Disord*. 2015 Jul;45(7):2115-27	

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	**Piccoli**	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	**Irrilevanti**		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	**Importante incertezza o variabilità**	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	**Costi moderati**	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	**Nessuno studio incluso**
EQUITA'	Riduce l'equità	**Probabilmente riduce l'equità**	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto	**Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento**	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

APPENDICE A

Esiti	**Effetto assoluto anticipato*** (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	**Rischio con comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo Theory of Mind erogato attraverso dispositivi informatici**			
Sintomi core - comunicazione interazione sociale- sottogruppo ToM/PC valutato con: Social responsiveness scale /genitori (punteggi più elevati corrispondono a peggioramento) Scala da: 0 a 260 follow up: intervallo 5 settimane a 6 settimane	La media Sintomi core - comunicazione interazione sociale- sottogruppo ToM/PC era **0**	SMD **0.02 maggiore** (0.42 inferiore a 0.46 maggiore)	-	79 (2 RCT)[1,2]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b]
Sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo ToM/PC valutato con: Behavior assessment system for children, 2nd edition (BASC 2 PRS)/ Social skill subscale/ genitori (BASC 2PRS) (punteggi più elevati corrispondono a miglioramento) follow up: intervallo 5 settimane a 6 settimane	La media sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo ToM/PC era **0**	SMD **0.19 maggiore** (0.25 inferiore a 0.64 maggiore)	-	79 (2 RCT)[1,2]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b]

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	**Rischio con comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo Theory of Mind erogato attraverso dispositivi informatici**			
Sintomi core comunicazione interazione sociale - sottogruppo ToM/PC valutato con: scale diverse/genitori follow up: intervallo 3 settimane a 4 settimane	-	SMD **0.32 maggiore** (0.13 inferiore a 0.76 maggiore)	-	79 (2 RCT)[3,4]	⊕◯◯◯ Molto bassa[b,c]
Sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo ToM/PC valutato con: Social Responsiveness Scale (SRS) /insegnante o clinico (punteggi più elevati corrispondono a peggioramento) Scala da: 0 a 260 follow up: medio 5 settimane	La media sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo ToM/PC era **0**	SMD **0.36 inferiore** (0.85 inferiore a 0.12 maggiore)	-	67 (2 RCT)[2,5]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b]
Sintomi core - comunicazione- interazione sociale - sottogruppo ToM/PC valutato con: Social Skills Rating System (SSRS)/genitori - punteggi più elevati corrispondono a miglioramento follow up: medio 6 settimane	La media sintomi core - comunicazione-interazione sociale - sottogruppo ToM/PC era **0**	SMD **0.32 maggiore** (0.25 inferiore a 0.88 maggiore)	-	49 (1 RCT)[6]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b]

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	**Rischio con comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo Theory of Mind erogato attraverso dispositivi informatici**			
Sintomi core - interessi ristretti,comportamenti ripetitivi - sottogruppo ToM/PC valutato con: scale diverse /genitori follow up: medio 3 settimane	-	SMD **0.31 maggiore** (0.48 inferiore a 1.1 maggiore)	-	25 (1 RCT)[3]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b]
Ritenzione in trattamento - sottogruppo ToM/PC follow up: intervallo 3 settimane a 6 settimane	924 per 1.000	**933 per 1.000** (896 a 979)	**RR 1.01** (0.97 a 1.06)	319 (7 RCT)[1,2,4,6,7,8,9]	⊕⊕⊕◯ Moderata[a]

* **Il rischio nel gruppo di intervento** (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e **sull'effetto relativo** dell'intervento (e il suo IC al 95 %).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE Working Group
Qualità Alta: Siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato
Qualità Moderata: Siamo moderatamente fiduciosi nella stima effetto: l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso
Qualità Bassa: la nostra fiducia nella stima effetto è limitata: l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato
Qualità Molto Bassa : Abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto: l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Spiegazioni

a. Alto rischio di performance e detection bias
b. Campione molto piccolo (meno di 100 soggetti)
c. Alto rischio di performance e detection bias. Rischio di bias non chiaro per molti domini. Uno studio ad alto rischio di attrition bias

Bibliografia

1. Thomeer ML, Smith RA, Lopata C, Volker MA, Lipinski AM, Rodgers JD, McDonald CA, Lee GK. Randomized Controlled Trial of Mind Reading and In Vivo Rehearsal for High-Functioning Children with ASD. *J Autism Dev Disord*. 2015 Jul;45(7):2115-27
2. Lopata C, Thomeer ML, Rodgers JD, Donnelly JP,McDonald CA. RCT of mind reading as a component of a psychosocial treatment for high-functioning children with ASD. *Res Autism Spectr Disord*. 2016;21:25-36
3. Young RL, Posselt M. Using the transporters DVD as a learning tool for children with Autism Spectrum Disorders (ASD). *J Autism Dev Disord*. 2012 Jun;42(6):984-91
4. Williams BT, Gray KM, Tonge BJ. Teaching emotion recognition skills to young children with autism: a randomised controlled trial of an emotion training programme. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012 Dec;53(12):1268-76
5. Rice LM, Wall CA, Fogel A, Shic F. Computer-Assisted Face Processing Instruction Improves Emotion Recognition, Mentalizing, and Social Skills in Students with ASD. *J Autism Dev Disord*. 2015 Jul;45(7):2176-86
6. Hopkins IM, Gower MW, Perez TA, Smith DS, Amthor FR, Wimsatt FC, Biasini FJ. Avatar assistant: improving social skills in students with an ASD through a computer-based intervention. *J Autism Dev Disord*. 2011 Nov;41(11):1543-55
7. Silver M, Oakes P. Evaluation of a new computer intervention to teach people with autism or Asperger syndrome to recognize and predict emotions in others. *Autism*. 2001 Sep;5(3):299-316
8. Golan O, Ashwin E, Granader Y, McClintock S, Day K, Leggett V, Baron-Cohen S. Enhancing emotion recognition in children with autism spectrum conditions: an intervention using animated vehicles with real emotional faces. *J Autism Dev Disord*. 2010 Mar;40(3):269-79
9. Voss C, Schwartz J, Daniels J, Kline A, Haber N, Washington P, Tariq Q, Robinson TN, Desai M, Phillips JM, Feinstein C, Winograd T, Wall DP. Effect of Wearable Digital Intervention for Improving Socialization in Children With Autism Spectrum Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2019 May 1;173(5):446-454

Evidence to Decision Framework_Social Skills groups

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico, si dovrebbe utilizzare gli interventi comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo Social Skills Groups?	
POPOLAZIONE:	bambini e adolescenti con ASD?
INTERVENTO:	comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo Social Skills Groups
CONFRONTO:	nessun intervento o treatment as usual
ESITI PRINCIPALI:	Sintomi core -comunicazione interazione sociale- sottogruppo Social skills groups; Sintomi core - comunicazione interazione sociale- sottogruppo Social skills groups; Sintomi core - comunicazione interazione sociale - Sottogruppo Social skills groups; Sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo Social skills groups; Sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo Social skills groups; Sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo Social skills groups; Sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo Social skills groups; Sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo Social Skills Groups; Sintomi core -comunicazione interazione sociale - sottogruppo Social skills groups; Sintomi core -comunicazione interazione sociale - sottogruppo Social skills groups; Sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo Social skills groups; Sintomi core - interessi ristretti,comportamenti ripetitivi - sottogruppo Social skills groups; Abilità adattive - sottogruppo Social skills groups; Abilità adattive - sottogruppo Social skills groups; Intenzionalità comunicativa - Social skill groups; Abilità di linguaggio - Social skills groups; Abilità di linguaggio - sottogruppo Social skills groups; Funzionamento globale - sottogruppo Social skill groups; Funzionamento globale - Social skills groups; Funzionamento globale - sottogruppo Social skills groups; Funzionamento globale - sottogruppo Social skills groups; stress genitori - sottogruppo social skills groups; Ritenzione in trattamento - sottogruppo Social Skill Group;
SETTING:	Ambulatoriale e Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Servizio Sanitario Nazionale
BACKGROUND:	Linee Guida ISS sulla diagnosi e trattamento di bambini ed adolescenti con ASD
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Arduino Maurizio, Bellosio Cristina, Biasci Sandra, Buono Serafino, Cappa Corrado, Cordò Concetta, Di Tommaso Emanuela, Duff Clelia Maria, Massagli Angelo, Molteni Massimo, Nardocci Francesco, Reali Laura, Felici Claudia. Schünemann Holger, Tancredi Raffaella, Valeri Giovanni, Venturini Lorella, Zuddas Alessandro. Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: nessuno. Membri assenti: nessuno.

	Tutti i membri hanno approvato la formulazione del testo della raccomandazione sottoposta a consultazione pubblica, revisione esterna e la formulazione finale del testo della raccomandazione

Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Si veda **Premessa** e **Interventi per la comunicazione sociale e l'interazione** della sezione **INTERVENTI TERAPEUTICI RIABILITATIVI/ABILITATIVI** della Linea Guida	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ○Piccoli ●Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non lo so	Vedi **Appendice A** **Analisi di sottogruppo** Non sono state effettuate analisi di sottogruppo per il sottogruppo Social Skills Groups	

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non lo so	Vedi **Appendice A** **Analisi di sottogruppo** Non sono state effettuate analisi di sottogruppo per il sottogruppo Social Skills Groups	

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	La qualità delle prove è stata abbassata principalmente per imprecisione, dato il basso numero di partecipanti nei trial, per le modalità di conduzione relative alla cecità dei partecipanti e dei clinici/genitori e dei valutatori dell'esito (performance e detection bias) e all'incertezza nel reporting bias e nel selection bias. Inoltre, molti dati relativi agli effetti sugli esiti considerati provengono da un numero di studi limitato. Complessivamente la qualità delle prove è molto bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa e perchè 6 esiti critici non erano disponibili dati: disregolazione emotiva, abilità cognitive, abilità del linguaggio recettivo, qualità della vita, imitazione, attenzione condivisa).	
Valori C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
● Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità	Dalla ricerca di letteratura sono stati individuati due studi (McConachie *et al.*, 2015, McConachie *et al.*, 2018) che riportano i risultati di un progetto (il progetto MeASURe) che aveva i seguenti obiettivi: a. Identificare ed esaminare gli strumenti utilizzati per la valutazione degli esiti in bambini con ASD b. Identificare quali esiti sono importanti per i genitori di bambini con ASD per il monitoraggio dei progressi nel tempo. Per rispondere a questi due obiettivi il progetto prevedeva: 1) una revisione della letteratura qualitativa, usando le banche dati MEDLINE, CINAHL e PsycINFO (fino a Dicembre 2012); 2) una consultazione - tramite gruppi e via e-mail – con le famiglie di bambini ed adolescenti con disturbo dello spettro autistico; 3) un sondaggio attraverso reti di professionisti della salute, dell'istruzione e ricercatori per esplorare quali esiti sono più spesso misurati dai professionisti della prima infanzia nel monitorare i progressi dei bambini. <u>Risultati</u> È stata riscontrata una notevole differenza tra gli esiti valutati importanti dai genitori e gli esiti più frequentemente misurati da clinici ed educatori. L'esperienza dei genitori con i loro figli li portano a enfatizzare risultati come il benessere emotivo dei bambini ed il loro funzionamento all'interno del nucleo famigliare. I clinici e gli educatori hanno riconosciuto di essere portati a misurare, invece, ciò per cui hanno gli strumenti. Inoltre, hanno riconosciuto che la loro pratica è influenzata da un'enfasi sulle caratteristiche dei sintomi core che definiscono lo spettro del disturbo autistico e sui disturbi del comportamento; quindi, sono più portati a pensare come il bambino agisce sull'ambiente piuttosto che vedere come il bambino è influenzato dall'	

ambiente. In seguito alla consultazione con i genitori, sono stati selezionati e discussi gli esiti legati a difficoltà funzionali, indicatori di livelli di attività, indicatori di relazioni sociali ed esiti legati alla famiglia. Di seguito sono riportati i primi 10 esiti con la seguente gerarchia dal primo all'ultimo in ordine di importanza:

Esito	Punteggio
Felicità	1
Ansia	2
Disagio se si viene toccati, ipersensibilità a luci o rumori troppo forti	3,5
Auto stima	3,5
Angoscia	5
Comprensione di immagini e risoluzione di problemi utilizzando il ragionamento visivo	7
Relazioni con fratelli e sorelle	7
Stress genitoriale (insonnia, sintomi fisici)	7
Aggressività	10
Insonnia notturna	10
Esclusione sociale	10

Bibliografia

- McConachie H, Parr JR, Glod M, Hanratty J, Livingstone N, Oono IP, Robalino S, Baird G, Beresford B, Charman T, Garland D, Green J, Gringras P, Jones G, Law J, Le Couteur AS, Macdonald G, McColl EM, Morris C, Rodgers J, Simonoff E, Terwee CB, Williams K. Systematic review of tools to measure outcomes for young children with autism spectrum disorder. *Health Technol Assess*. 2015 Jun;19(41):1-506
- McConachie H, Livingstone N, Morris C, Beresford B, Le Couteur A, Gringras P, Garland D, Jones G, Macdonald G, Williams K, Parr JR. Parents Suggest Which Indicators of Progress and Outcomes Should be Measured in Young Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018 Apr;48(4):1041-1051.

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento	Per i dettagli sugli effetti si veda il testo della Linea Guida	

○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so		
Risorse necessarie Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Costi molto elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non so	Vedi report economico	Group size of SSG 3 a 8 (in some studies), adulti 8 (where there are also less operatori).
Qualità delle prove relative alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Vedi report economico	
Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso	Vedi report economico	no included studies

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ● Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non lo so	Dalla valutazione effettuata con l'aggiornamento non sono state reperite ulteriori informazioni rispetto a quanto già esaminato con la ricerca bibliografica su Medline, Embase, CENTRAL e PsycINFO senza limiti di tempo. Erano stati recuperati 628 documenti, di cui 34 valutati in full-text. Abbiamo inoltre cercato informazioni sull'equità negli studi inclusi per la valutazione di efficacia e sicurezza. Nessuno studio conteneva informazioni riguardanti l'equità.	May also be more reduced because the access to the intervention is even more reduced.

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non lo so	Dalla valutazione effettuata con l'aggiornamento non sono state reperite ulteriori informazioni rispetto a quanto già esaminato con la ricerca bibliografica su Medline, Embase, CENTRAL e PsycINFO senza limiti di tempo. Erano stati recuperati 628 documenti, di cui 34 valutati in full-text. Abbiamo inoltre cercato informazioni sull'accettabilità negli studi inclusi per la valutazione di efficacia e sicurezza. Sono stati inclusi 9 studi che valutavano l'accettabilità degli interventi per la comunicazione e l'interazione, sottogruppo Social Skills Groups.	

	ACCETTABILITÀ DA PARTE DEI BAMBINI E ADOLESCENTI CON ASD Sette studi forniscono dati relativi all'accettabilità degli interventi basati sui **Social Skills Groups**. Uno studio (Gwynette *et al.*, 2017) valuta l'accettabilità e la fattibilità di un gruppo di formazione online sulle Social Skills utilizzando Facebook in 6 adolescenti con ASD (12-19 anni, 100% maschi) attraverso un questionario. Tra i partecipanti che hanno risposto all'indagine sulla soddisfazione (n=5), l'80% ha dichiarato che si erano divertiti a partecipare al gruppo, che avrebbero ripetuto il gruppo e che avrebbero raccomandato il programma ai loro coetanei o amici. Non ci sono stati eventi avversi durante il corso di questo studio, comprese violazioni della riservatezza, cyberbullismo o contatti inappropriati con individui al di fuori del gruppo Facebook. I partecipanti hanno tollerato bene l'intervento e tutti hanno completato il protocollo di studio. Lopata e collaboratori (2010) valuta la soddisfazione dei bambini per il trattamento ricevuto attraverso una scala Likert (7 punti): su un punteggio totale di 56 punti, il totale medio di soddisfazione dei bambini è stato di 42,08. Gli altri studi sono RCTs volti a valutare l'efficacia del trattamento ma riportano anche informazioni relative all'accettabilità. In tre studi le informazioni relative all'accettabilità derivano dai dati relativi all'aderenza al trattamento e al completamento dei compiti a casa. Uno studio (Castorina & Negri, 2011)) con 21 partecipanti, età 8-12 anni, riporta che il 73% dei partecipanti ha partecipato a tutte le sessioni previste e oltre il 70% dei partecipanti ha completato almeno il 60% dei compiti a casa. In Chester e collaboratori (2019) (n=45, 8-12 anni), l'83,3% dei partecipanti ha completato almeno il 95% dei compiti a casa e il 76,6% ha completato tutti i compiti a casa. In White e collaboratori (2013) (n=30, età 12-17 anni) il 47% dei bambini ha partecipato a tutte le sessioni di gruppo, il 26% ha perso una sessione e il 26% più di una sessione. La media di conformità ai compiti a casa è stata del 58%. Infine, due studi riportano la frequenza di quelli che vengono riferiti come eventi avversi: in uno studio (Choque Olsson *et al.*, 2017), (n=293 di 8-17 anni) è stato segnalato il tempo perso a scuola a causa dell'intervento (13,3%), l'aumento dello stress (4,2%), l'aumento dell'ansia (0,7%), e l'aumento della fatica (0,7%). In Jonsson e collaboratori (2018) (n=50 tra 7 e 17 anni), gli eventi avversi sono stati segnalati da un totale di sette genitori e comprendono: tempo perso a scuola (n = 1), ritiro sociale e umore depresso come possibile conseguenza di una maggiore consapevolezza delle sfide legate all'ASD (n = 1), disagio in presenza degli altri membri del gruppo (n = 2). Abbiamo poi valutato l'accettabilità da parte dei bambini con ASD attraverso la stima della ritenzione in trattamento dei partecipanti, calcolata con i dati estratti dagli RCT inclusi. Si veda **Appendice A**	

	ACCETTABILITÀ DA PARTE DEI GENITORI Tutti gli studi individuati valutano l'accettabilità da parte dei genitori di interventi di Social Skills Groups realizzati nell'ambito di studi randomizzati a cui hanno partecipato. Lopata e collaboratori (2008) ha valutato la soddisfazione dei genitori (n=34) di un programma di trattamento sociale estivo manualizzato. Il 100% dei genitori si è dichiarato ''completamente soddisfatto'' o ''soddisfatto'' riguardo comprensione del personale del bambino, servizi ricevuti, insegnamento efficace per il bambino e cooperazione del personale del programma con i genitori. Oltre il 90% dei genitori si è detto ''completamente soddisfatto'' o ''soddisfatto'' dei progressi del bambino e della comunicazione del personale per quanto riguarda questi ultimi. Il 100% dei genitori è risultato "molto positivo" o "positivo" per quanto riguarda la sensazione generale sul programma. Tutti i genitori hanno dichiarato che avrebbero ''fortemente raccomandato'' o ''consigliato'' il programma ad un altro. In Castorina & Negri (2011) (n=21, età 8-12 anni), al completamento del programma, ai genitori è stato chiesto di valutare la loro soddisfazione su una scala Likert da1 (per nulla utile) a 5 (molto utile). Il punteggio medio ottenuto è stato di 4.25. In Lopata e collaboratori (2010) i genitori hanno valutato la loro soddisfazione su 10 item con una scala Likert (7 punti): su un totale di 70 possibili punti, il punteggio totale dei genitori è stato in media di 67,43. Infine, in Soorya e collaboratori (2015) il punteggio medio di soddisfazione totale era di 5,66, che indica un livello di soddisfazione da moderato ad alto con gli interventi assegnati. **ACCETTABILITÀ DA PARTE DEGLI INSEGNANTI** Due studi valutano l'accettabilità da parte degli insegnanti degli interventi basati sulle Social Stories e uno di interventi basati sul Social Skills Groups. Cihak e collaboratori (2012) ha valutato l'accettabilità di Video Social Stories™ somministrato a 4 bambini fra i 4 e li 11 anni per migliorare il coinvolgimento in attività e compiti specifici e ridurre i comportamenti di evitamento. Gli insegnanti di educazione speciale e generale hanno affermato in maniera concorde che l'intervento è accettabile per il comportamento problematico dello studente e che il problema comportamentale è abbastanza grave da giustificare l'uso di questo intervento, che l'intervento è ragionevole per il tipo di comportamento-problema descritto, che avrebbero usato il Video Social Stories™ in classe. Per la maggior parte degli insegnanti questo intervento era adatto, e avrebbero suggerito questo intervento ad altri insegnanti. Si è invece riscontrato disaccordo tra gli insegnanti nelle affermazioni riguardanti la coerenza del Video Social Stories™ con le strategie utilizzate nella propria classe, sul fatto che questo intervento sarebbe appropriato per modificare altri comportamenti, che l'intervento sarebbe stato appropriato per un'ampia varietà di studenti, e che l'intervento dovrebbe porsi come obiettivo il miglioramento del comportamento dello studente non solo in	

	classe ma anche in altri ambienti. Reynhout & Carter (2009) ha somministrato un questionario ad insegnanti che lavorano con bambini con ASD in Australia. Gli intervistati (n=45) erano concordi sul fatto che le Social Stories sono un intervento accettabile (100%) ed appropriato per una grande varietà di bambini (78%), comportamenti e competenze (93%), che possono essere facilmente implementati in una grande varietà di contesti (93%), e che sono complementari ad altri interventi (100%). Infine, in Lopata e collaboratori (2010) il personale ha valutato la propria soddisfazione relativamente al programma di Social Skills Groups con una scala Likert (6 punti): il punteggio medio totale è stato di 40,11 su un possibile di 42. Fragioudakis (2010) ha confrontato l'accettabilità di quattro interventi sulle social skills (social stories, programmi cognitivo-comportamentali, interazioni peer-mediate e dispositivi tecnologici) con una survey rivolta a genitori di bambini con ASD (n=73), insegnanti di educazione generale (n=3), e insegnanti di educazione speciale (n=34), o sia genitori di bambini con ASD che insegnanti (n=7) attraverso il Treatment Evaluation Inventory-Short Form (TEI-SF) :punteggio da 9 a 45 con punteggi più alti che indicano una maggiore accettabilità. I principali risultati sono stati i seguenti: tutti e quattro i programmi di Social Skills sono stati considerati accettabili: Social Stories 33.4 (SD=7.2), Programmi cognitivo-comportamentali 34.6 (SD=6.4), Interazioni mediate da pari 34.5 (SD=6.9), Dispositivi Tecnologici 31.6 (SD=8.3). Riguardo alle motivazioni delle preferenze espresse, le opinioni personali o convinzioni su alcuni trattamenti sarebbero i determinanti più importanti (41%), seguiti dall'esperienza precedente con interventi specifici (40%) e gli interessi e/o le abilità del bambino (16%). I fattori più important nella scelta di un intervento per i propri figli o studenti sarebbero i bisogni individuali del bambino (44%), il tipo di intervento (34%) e l'efficacia dell'intervento (22%). **Bibliografia** • Castorina LL, Negri LM. The inclusion of siblings in social skills training groups for boys with Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord*. 2011 Jan;41(1):73-81 • Chester M, Richdale AL, McGillivray J. Group-Based Social Skills Training with Play for Children on the Autism Spectrum. *J Autism Dev Disord*. 2019 Jun;49(6):2231-2242 • Cihak DF, Kildare LK, Smith CC, McMahon DD, Quinn-Brown L. Using video Social Stories™ to increase task engagement for middle school students with autism spectrum disorders. *Behav Modif*. 2012 May;36(3):399-425 • Choque Olsson N, Flygare O, Coco C, Görling A, Råde A, Chen Q, Lindstedt K, Berggren S, Serlachius E, Jonsson U, Tammimies K, Kjellin L, Bölte S. Social Skills Training for Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017 Jul;56(7):585-592	

	• Gwynette MF, Morriss D, Warren N, Truelove J, Warthen J, Ross CP, Mood G, Snook CA, Borckardt J. Social Skills Training for Adolescents With Autism Spectrum Disorder Using Facebook (Project Rex Connect): A Survey Study. *JMIR Ment Health*. 2017 Jan 23;4(1):e4 • Fragioudakis, M. Treatment acceptability of social skills programs for children with autism: the influence of ethnicity, age, and problem severity. Office of Graduate Studies of Texas A&M University; 2009. • Jonsson U, Olsson NC, Coco C, Görling A, Flygare O, Råde A, Chen Q, Berggren S, Tammimies K, Bölte S. Long-term social skills group training for children and adolescents with autism spectrum disorder: a randomized controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2019 Feb;28(2):189-201 • Lopata C, Thomeer ML, Volker MA, Nida RE, Lee GK. Effectiveness of a manualized summer social treatment program for high-functioning children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2008 May;38(5):890-904 • Lopata C, Thomeer ML, Volker MA, Toomey JA, Nida RE, Lee GK, Smerbeck AM, Rodgers JD. RCT of a manualized social treatment for high-functioning autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2010 Nov;40(11):1297-310 • Reynhout G, Carter M. The use of Social Stories by teachers and their perceived efficacy. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 31 gennaio 2009;3:232–51 • Soorya LV, Siper PM, Beck T, Soffes S, Halpern D, Gorenstein M, Kolevzon A, Buxbaum J, Wang AT. Randomized comparative trial of a social cognitive skills group for children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015 Mar;54(3):208-216.e1 • White SW, Ollendick T, Albano AM, Oswald D, Johnson C, Southam-Gerow MA, Kim I, Scahill L. Randomized controlled trial: Multimodal Anxiety and Social Skill Intervention for adolescents with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2013 Feb;43(2):382-94	

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non lo so	Abbiamo effettuato una ricerca bibliografica su Medline, Embase, CENTRAL e PsycINFO senza limiti temporali. Sono stati recuperati 628 documenti, di cui 34 valutati in full-text. Abbiamo inoltre cercato informazioni sull'accettabilità degli interventi comunicativi e per la comunicazione sociale e interazione negli studi inclusi per la valutazione di efficacia e sicurezza. Sono stati inclusi 9 studi che valutavano la fattibilità degli interventi per la comunicazione e l'interazione sociale. La maggior	

	parte valutano la fattibilità degli interventi prevalentemente attraverso l'integrità dell'implementazione (fidelity) degli interventi. Cinque studi valutano la fattibilità degli interventi di Social Skills Groups (Lopata *et al.*, 2008; Lopata *et al.*, 2019; Freitag *et al.*, 2016, Thoomer *et al.*, 2012, Thomeer *et al.*, 2016). Cinque studi controllati randomizzati volti a a valuare l'efficacia dei **Social Skills Groups** hanno valutato anche l'integrità (fidelity). In Lopata e collaboratori (Lopata *et al.*, 2008) (n=54, età 9.5 anni, SD=2.2) la fidelity è stata del 96%. In Freitag e collaboratori (2016) (n:209, età 8-19 anni) la fedeltà al trattamento media era 11.3 su un massimo di 14 punti. In un altro studio di Lopata e collaboratori (Lopata *et al.*, 2019) (n=103, età 6-12 anni) la fedeltà è stata superiore al 92% per tutte le componenti degli Interventi Comprehensive School-Based. In Thoomer e collaboratori (2012) (n=35, età 7-12 anni), la fedeltà al trattamento è stata valutata in 225 (31,3%) sessioni scelte a caso (110 skills groups e 115 attività terapeutiche) ed è stata del 95,3% per I SSG e del 97,5% per le attività terapeutiche. In Thomeer e collaboratori (2016) (n=57, 7-12 anni) la fedeltà al trattamento è stata valutata in 400 (32%) sessioni scelte a caso (212 skills groups e 188 attività terapeutiche) ed è stata del 95,3% per I SSG e del 97,5% per le attività terapeutiche. **Bibliografia** • Freitag CM, Jensen K, Elsuni L, Sachse M, Herpertz-Dahlmann B, Schulte-Rüther M, Hänig S, von Gontard A, Poustka L, Schad-Hansjosten T, Wenzl C, Sinzig J, Taurines R, Geißler J, Kieser M, Cholemkery H. Group-based cognitive behavioural psychotherapy for children and adolescents with ASD: the randomized, multicentre, controlled SOSTA-net trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016 May;57(5):596-605 • Lopata C, Thomeer ML, Rodgers JD, Donnelly JP, McDonald CA, Volker MA, Smith TH, Wang H. Cluster Randomized Trial of a School Intervention for Children with Autism Spectrum Disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2019 Nov-Dec;48(6):922-933 • Lopata C, Thomeer ML, Volker MA, Nida RE, Lee GK. Effectiveness of a manualized summer social treatment program for high-functioning children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2008 May;38(5):890-904 • Thomeer ML, Lopata C, Donnelly JP, Booth A, Shanahan A, Federiconi V, McDonald CA, Rodgers JD. Community Effectiveness RCT of a Comprehensive Psychosocial Treatment for High-Functioning Children With ASD. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2019;48(sup1):S119-S130 • Thomeer ML, Lopata C, Volker MA, Toomey JA, Lee GK, Smerbeck AM, *et al.* Randomized Clinical Trial Replication of a Psychosocial Treatment for Children with High-	

	Functioning Autism Spectrum Disorders. *Psychology in the Schools*. 2012;49(10):942–54	

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	**Moderati**	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	**Irrilevanti**		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	**Bassa**	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	**Importante incertezza o variabilità**	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	**Costi moderati**	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	**Nessuno studio incluso**
EQUITA'	Riduce l'equità	**Probabilmente riduce l'equità**	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	**Non so**
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto	**Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento**	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

APPENDICE A

	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	**Rischio con comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo Social Skills Groups**			
Sintomi core - comunicazione interazione sociale- sottogruppo Social skills groups valutato con: Social responsiveness scale/genitori (punteggi più elevati corrispondono a peggioramento) Scala da: 0 a 260 follow up: intervallo 5 settimane a 24 settimane	La media comunicazione interazione sociale/SRS genitori - social skill groups era **0**	SMD **0.67 inferiore** (1 inferiore a 0.35 inferiore)	-	605 (9 RCT)[1,2,3,4,5,6,7,8,17]	⊕⊕⊕◯ Moderata[a]
Sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo Social skills groups valutato con: Social Responsiveness Scale (SRS) /insegnante o clinico (punteggi più elevati corrispondono a peggioramento) Scala da: 0 a 260 follow up: intervallo 14 settimane a 24 settimane	La media sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo Social skills groups era **0**	SMD **0.45 inferiore** (0.85 inferiore a 0.05 inferiore)	-	355 (5 RCT)[4,7,13,14,17]	⊕◯◯◯ Molto bassa[c,f]

	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	**Rischio con comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo Social Skills Groups**			
Sintomi core - comunicazione interazione sociale- sottogruppo Social skills groups valutato con: Behavior assessment system for children, 2nd edition (BASC 2 PRS) / Social skill subscale/ genitori (punteggi più elevati corrispondono a miglioramento) follow up: medio 5 settimane	La media sintomi core - comunicazione interazione sociale- sottogruppo Social skills groups era **0**	SMD **0.62 maggiore** (0.19 maggiore a 1.04 maggiore)	-	127 (3 RCT)[1,3,5]	⊕⊕◯◯ Bassa[b,c]
Sintomi core - comunicazione interazione sociale - Sottogruppo Social skills groups valutato con: Social Skills Questionnaire (SSQ)/genitori (punteggi più elevati corrispondono a miglioramento) Scala da: 0 a 60 follow up: medio 7 settimane	La media sintomi core - comunicazione interazione sociale - Sottogruppo Social skills groups era **0**	SMD **1.42 maggiore** (0.79 maggiore a 2.05 maggiore)[e]	-	49 (1 RCT)[9]	⊕◯◯◯ Molto bassa[b,d]
Comunicazione interazione sociale/SSIS genitori	La media comunicazione interazione	SMD **0.12 maggiore** (0.35 inferiore a 0.59 maggiore)	-	71 (1 RCT)[17]	⊕◯◯◯ Molto bassa[b,d]

	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	**Rischio con comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo Social Skills Groups**			
	sociale/SSIS genitori era **0**				
Sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo Social skills groups valutato con: Social Skills Rating System (SSRS)/genitori) (punteggi più elevati corrispondono a miglioramento) follow up: intervallo 12 settimane a 14 settimane	La media sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo Social skills groups era **0**	SMD **0.75 maggiore** (0.29 maggiore a 1.21 maggiore)	-	119 (3 RCT)[4,6,10]	⊕◯◯◯ Molto bassa[c,e]
Comunicazione interazione sociale/SSIS insegnanti - social skill groups	La media comunicazione interazione sociale/SSIS insegnanti - social skill groups era **0**	SMD **0.09 inferiore** (0.55 inferiore a 0.38 maggiore)	-	71 (1 RCT)[17]	⊕◯◯◯ Molto bassa[b,d]
Sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo Social skills groups valutato con: Test of Adolescent Social Skills Knowledge (TASSK)/ adolescenti (punteggi	La media comunicazione interazione sociale/TASSK adolescenti - social skill groups era **0**	SMD **2.30 maggiore** (1.58 maggiore a 3.02 maggiore)	-	237 (5 RCT)[4,6,10,11,17]	⊕⊕◯◯ Bassa[a,c]

	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	**Rischio con comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo Social Skills Groups**			
più elevati corrispondono a miglioramento) Scala da: 0 a 26 follow up: intervallo 12 settimane a 14 settimane					
Abilità adattive - sottogruppo Social skills groups valutato con: Adaptive Behavior Assessment System II (ABAS-II); Vineland/ insegnanti (punteggi più elevati corrispondono a miglioramento) follow up: intervallo 12 settimane a 24 settimane	-	SMD **0.71 maggiore** (0.19 inferiore a 1.61 maggiore)	-	350 (3 RCT)[7,8,15]	⊕◯◯◯ Molto bassa [b,c,l]
Abilità adattive - sottogruppo Social skills groups valutato con: Adaptive Behavior Assessment System II (ABAS-II)/genitori (punteggi più elevati corrispondono a miglioramento) follow up: intervallo 12 settimane a 24 settimane	La media abilità adattive - sottogruppo Social skills groups era **0**	SMD **0.20 maggiore** (0.03 inferiore a 0.43 maggiore)	-	296 (2 RCT)[7,8,15]	⊕⊕◯◯ Bassa [b,c]

	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	**Rischio con comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo Social Skills Groups**			
Abilità di linguaggio/POM-2 clinico - social skill groups	La media abilità di linguaggio/POM-2 clinico - social skill groups era **0**	SMD **0.82 maggiore** (0.30 maggiore a 1.34 maggiore)	-	62 (1 RCT)[16]	⊕◯◯◯ Molto bassa[b,d]
Sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo Social skills groups valutato con: Quality of Play Questionanire (QPQ) /genitori (punteggi più elevati corrispondono a miglioramento) follow up: medio 14 settimane	La media sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo Social skills groups era **0**	SMD 0.62 **maggiore** (0.15 maggiore a 1.09 maggiore)	-	75 (2 RCT)[6,11]	⊕◯◯◯ Molto bassa[d,e]
Sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo Social skills groups valutato con: Quality of Play Questionnaire/adolescenti (punteggi più elevati corrispondono a miglioramento) follow up: intervallo 12 settimane a 14 settimane	La media sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo Social skills groups era **0**	SMD **0.73 maggiore** (0.31 maggiore a 1.15 maggiore)	-	108 (3 RCT)[6,10,11]	⊕◯◯◯ Molto bassa[c,e]

	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	**Rischio con comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo Social Skills Groups**			
Intenzionalità comunicativa - Social skill groups valutato con: scale diverse/genitori follow up: intervallo 5 settimane a 16 settimane	-	SMD **0.66 maggiore** (0.05 maggiore a 1.28 maggiore)	-	169 (4 RCT)[1,3,5,12]	⊕◯◯◯ Molto bassa[b,c,i]
Sintomi core - interessi ristretti, comportamenti ripetitivi - sottogruppo Social skills groups valutato con: scale diverse / genitori follow up: medio 14 settimane	-	SMD **0.34 inferiore** (0.86 inferiore a 0.18 maggiore)	-	58 (1 RCT)[4]	⊕◯◯◯ Molto bassa[d,f]
Sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo Social skills groups valutato con: scale diverse/genitori follow up: medio 16 settimane	-	SMD **0.11 maggiore** (0.5 inferiore a 0.72 maggiore)	-	42 (1 RCT)[12]	⊕◯◯◯ Molto bassa[b,d]
Sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo Social Skills Groups valutato con: scale	-	SMD **0.75 maggiore** (0.06 maggiore a 1.44 maggiore)	-	120 (3 RCT)[4,11,13]	⊕◯◯◯ Molto bassa[c,g]

	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	**Rischio con comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo Social Skills Groups**			
diverse /insegnante o clinico follow up: medio 14 settimane					
Sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo Social skills groups valutato con: Friendship Qualities Scale/ adolescenti (punteggi più elevati corrispondono a miglioramento) follow up: intervallo 12 settimane a 14 settimane	La media sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo Social skills groups era **0**	SMD **0.06 maggiore** (0.35 inferiore a 0.47 maggiore)	-	91 (2 RCT)[4,10]	⊕◯◯◯ Molto bassa[d,f]
Sintomi core - Social skills groups valutato con: Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)- language and communication/ clinico (punteggi più elevati corrispondono a peggioramento) follow up: medio 14 settimane	La media abilità di linguaggio - Social skills groups era **0**	SMD **0.81 inferiore** (1.41 inferiore a 0.21 inferiore)	-	47 (1 RCT)[11]	⊕◯◯◯ Molto bassa[d,j]

	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	**Rischio con comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo Social Skills Groups**			
Funzionamento globale - sottogruppo Social skill groups valutato con: Global Severity Index -Severity (CGI-S) /clinico (punteggi più elevati corrispondono a peggioramento) Scala da: 1 a 7 follow up: intervallo 12 settimane a 14 settimane	La media funzionamento globale - sottogruppo Social skill groups era **0**	SMD **0.45 inferiore** (0.68 inferiore a 0.22 inferiore)	-	296 (2 RCT)[7,8]	⊕⊕◯◯ Bassa[b,c]
Funzionamento globale - Social skills groups valutato con: Developmental Disabilities modification of the Children's Global Assessment Scale (DD-CGAS)/ clinico (punteggi più elevati corrispondono a miglioramento) follow up: intervallo 14 settimane a 24 settimane	La media funzionamento globale - Social skills groups era **0**	SMD **0.46 maggiore** (0.0 maggiore a 0.92 maggiore)[x]	-	75 (2 RCT)[2,7]	⊕◯◯◯ Molto bassa[b,d]
Funzionamento globale - sottogruppo Social skills groups valutato con: scale diverse / insegnante o clinico	-	SMD **0.26 maggiore** (0.96 inferiore a 1.49 maggiore)	-	182 (2 RCT)[13,14]	⊕◯◯◯ Molto bassa[b,c,k]

	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	**Rischio con comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo Social Skills Groups**			
follow up: medio 14 settimane					
Funzionamento globale - sottogruppo Social skills groups valutato con: Clinica Golabl Impression - Improvement (CGI-I), n.of responders/ clinico (punteggi più elevati corrispondono a miglioramento) follow up: medio 14 settimane	250 per 1.000	**463 per 1.000** (148 a 1.000)	**RR 1.85** (0.59 a 5.79)	25 (1 RCT)[2]	⊕◯◯◯ Molto bassa[d,j]
stress genitori - sottogruppo social skills groups valutato con: parental self-ratings on the Perceived Stress Scale (PSS) (punteggi più elevati corrispondono a peggioramento) Scala da: 0 a 40 follow up: intervallo 12 settimane a 24 settimane	La media stress genitori - sottogruppo social skills groups era **0**	SMD **0.21 inferiore** (0.44 inferiore a 0.02 maggiore)[aa]	-	296 (2 RCT)[7,8]	⊕⊕◯◯ Bassa[b,c]
Ritenzione in trattamento - sottogruppo Social Skill Group follow up: intervallo 5	**919 per 1,000** (881 a 967)	**911 per 1.000** (883 a 949)	**RR 0.96** (0.92 a 1.00)	1262 (17 RCT)[1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17]	⊕⊕⊕◯ MODERATA[a]

	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con nessun intervento o treatment as usual	**Rischio con comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo Social Skills Groups**			
settimane a 48 settimane					

* **Il rischio nel gruppo di intervento** (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e **sull'effetto relativo** dell'intervento (e il suo IC al 95 %).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE Working Group
Qualità Alta: Siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato
Qualità Moderata: Siamo moderatamente fiduciosi nella stima effetto: l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso
Qualità Bassa: la nostra fiducia nella stima effetto è limitata: l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato
Qualità Molto Bassa : Abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto: l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Spiegazioni

a. alto rischio di performance e detection bias. Rischio di bias non chiaro per molti domini. Uno studio ad alto rischio di selection bias e uno studio ad alto rischio di attrition bias
b. alto rischio di performance e detection bias
c. campione piccolo (meno di 400 soggetti)
d. campione molto piccolo (meno di 100 soggetti)
e. alto rischio di performance e detection bias. Rischio di bias non chiaro per molti domini. Uno studio ad altorischio di selection bias e uno studio ad alto rischio di attrition bias
f. alto rischio di performance e detection bias. Rischio di bias non chiaro per molti domini. Uno studio ad alto rischio di attrition bias
g. alto rischio di performamce e detection bias. Rischio di bias non chiaro per molti domini. Due studi ad alto rischio di attrition bias
h. alto rischio di performance e detection bias. Rischio di bias non chiaro per molti domini, Uno studio ad alto rischio di selection bias, due studi ad alto rischio di attrition bias
i. importante eterogeneità (I^2: 73%)
j. alto rischio di performance, detection e attrition bias
k. importante eterogeneità (I^2: 79%)
l. 90% I^2

Bibliografia

1. Thomeer ML, Lopata C, Donnelly JP, Booth A, Shanahan A, Federiconi V, McDonald CA, Rodgers JD. Community Effectiveness RCT of a Comprehensive Psychosocial Treatment for High-Functioning Children With ASD. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2019;48(sup1):S119-S130
2. White SW, Ollendick T, Albano AM, Oswald D, Johnson C, Southam-Gerow MA, Kim I, Scahill L. Randomized controlled trial: Multimodal Anxiety and Social Skill Intervention for adolescents with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2013 Feb;43(2):382-94
3. Thomeer ML, Lopata C, Volker MA, Toomey JA,Lee GK,Smerbeck AM,*et al.*. Randomized Clinical Trial Replication of a Psychosocial Treatment for Children with High-Functioning Autism Spectrum Disorders. *Psychology in the Schools*. 2012;49(10):942-54
4. Schohl KA, Van Hecke AV, Carson AM, Dolan B, Karst J, Stevens S. A replication and extension of the PEERS intervention: examining effects on social skills and social anxiety in adolescents with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2014 Mar;44(3):532-45
5. Lopata C, Thomeer ML, Volker MA, Toomey JA, Nida RE, Lee GK, Smerbeck AM, Rodgers JD. RCT of a manualized social treatment for high-functioning autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2010 Nov;40(11):1297-310
6. Laugeson EA, Frankel F, Gantman A, Dillon AR, Mogil C. Evidence-based social skills training for adolescents with autism spectrum disorders: the UCLA PEERS program. *J Autism Dev Disord*. 2012 Jun;42(6):1025-36
7. Jonsson U, Olsson NC, Coco C, Görling A, Flygare O, Råde A, Chen Q, Berggren S, Tammimies K, Bölte S. Long-term social skills group training for children and adolescents with autism spectrum disorder: a randomized controlled trial. Eur Child *Adolesc Psychiatry*. 2019 Feb;28(2):189-201
8. Choque Olsson N, Flygare O, Coco C, Görling A, Råde A, Chen Q, Lindstedt K, Berggren S, Serlachius E, Jonsson U, Tammimies K, Kjellin L, Bölte S. Social Skills Training for Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017 Jul;56(7):585-592
9. Beaumont R, Sofronoff K. A multi-component social skills intervention for children with Asperger syndrome: the Junior Detective Training Program. *J Child Psychol*

Psychiatry. 2008 Jul;49(7):743-53. Epub 2008 Jul 1. Erratum in: J Child Psychol Psychiatry. 2008 Aug;49(8):895

10. Laugeson EA, Frankel F, Mogil C, Dillon AR. Parent-assisted social skills training to improve friendships in teens with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2009 Apr;39(4):596-606
11. Yoo HJ, Bahn G, Cho IH, Kim EK, Kim JH, Min JW, Lee WH, Seo JS, Jun SS, Bong G, Cho S, Shin MS, Kim BN, Kim JW, Park S, Laugeson EA. A randomized controlled trial of the Korean version of the PEERS(®) parent-assisted social skills training program for teens with ASD. *Autism Res*. 2014 Feb;7(1):145-61
12. Koenig K, White SW, Pachler M, Lau M, Lewis M, Klin A, Scahill L. Promoting social skill development in children with pervasive developmental disorders: a feasibility and efficacy study. *J Autism Dev Disord*. 2010 Oct;40(10):1209-18
13. Leaf JB, Leaf JA, Milne C, Taubman M, Oppenheim-Leaf M, Torres N, Townley-Cochran D, Leaf R, McEachin J, Yoder P; Autism Partnership Foundation. An Evaluation of a Behaviorally Based Social Skills Group for Individuals Diagnosed with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2017 Feb;47(2):243-259
14. Freitag CM, Jensen K, Elsuni L, Sachse M, Herpertz-Dahlmann B, Schulte-Rüther M, Hänig S, von Gontard A, Poustka L, Schad-Hansjosten T, Wenzl C, Sinzig J, Taurines R, Geißler J, Kieser M, Cholemkery H. Group-based cognitive behavioural psychotherapy for children and adolescents with ASD: the randomized, multicentre, controlled SOSTA-net trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016 May;57(5):596-605
15. Bauminger-Zviely N, Estrugo Y, Samuel-Magal K, Friedlin A, Heishrik L, Koren D, Bar-Yehuda S. Communicating Without Words: School-Based RCT Social Intervention in Minimally Verbal Peer Dyads with ASD. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2020 Nov-Dec;49(6):837-853
16. Parsons L, Cordier R, Munro N, Joosten A. A Randomized Controlled Trial of a Play-Based, Peer-Mediated Pragmatic Language Intervention for Children With Autism. *Front Psychol*. 2019 Aug 27;10:1960
17. Rabin SJ, Laugeson EA, Mor-Snir I, Golan O. An Israeli RCT of PEERS®: Intervention Effectiveness and the Predictive Value of Parental Sensitivity. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2021 Nov-Dec;50(6):933-949

Tabella GRADE delle evidenze _PECS

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione	nessun intervento o treatment as usual	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Ritenzione in trattamento - sottogruppo PECS (follow up: medio 36 settimane)												
1 [1]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	serio [b]	nessuno	55/59 (93.2%)	24/28 (85.7%)	RR 1.09 (0.92 a 1.28)	**77 più per 1.000** (da 69 meno a 240 più)	⊕⊕◯◯ BASSA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

Spiegazioni

a. Alto rischio di performance e detection bias
b. Campione molto piccolo (meno di 100 soggetti)
c. Optimal Infornation size non raggiunto. Campione molto piccolo (<100 soggetti). <100 eventi

Bibliografia

1. Howlin P, Gordon RK, Pasco G, Wade A, Charman T. The effectiveness of Picture Exchange Communication System (PECS) training for teachers of children with autism: a pragmatic, group randomised controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry.* 2007 May;48(5):473-81

Tabella GRADE delle evidenze _Speech Generating Device

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione	nessun intervento o treatment as usual	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	Qualità delle prove	Importanza
Intenzionalità comunicativa - Speech generating device (follow up: medio 12 settimane; valutato con: spontaneous communicative utterances (TSCU -SALT)/clinico (punteggi più elevati corrispondono a miglioramento))												
1[1]	studi randomizzati	serio [a]	non importante [i]	non importante	molto serio [b]	nessuno	31	30	-	SMD **0.91 maggiore** (0.38 maggiore a 1.44 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Abilità linguaggio espressivo - Speech generating device (follow up: medio 12 settimane; valutato con: total number of different word roots (TDWR-SALT)/clinico (punteggi più elevati corrispondono a miglioramento))												
1[1]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	molto serio [b]	nessuno	31	30	-	SMD **0.47 maggiore** (0.04 inferiore a 0.98 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Ritenzione in trattamento - sottogruppo speech generating device (follow up: medio 12 settimane)												
1[1]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	molto serio [l]	nessuno	28/31 (90.3%)	27/30 (90,0%)	RR 1.00 (0.85 a 1.18)	**0 meno per 1.000** (da 135 meno a 162 più)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

Spiegazioni

a. Alto rischio di performance e detection bias
b. Importante eterogeneità (I^2: 73%)
c. Campione molto piccolo (meno di 100 soggetti)
d. SMD 0.91
e. SMD 0.46

f. Optimal Infornation size non raggiunto. campione molto piccolo (<100 soggetti). <100 eventi

Bibliografia

1. Kasari C, Kaiser A, Goods K, Nietfeld J, Mathy P, Landa R, Murphy S, Almirall D. Communication interventions for minimally verbal children with autism: a sequential multiple assignment randomized trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014 Jun;53(6):635-46

Tabella GRADE delle evidenze _Theory of mind

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione	nessun intervento o treatment as usual	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	Qualità delle prove	Importanza
Sintomi core -comunicazione interazione sociale- sottogruppo ToM (follow up: medio 8 settimane; valutato con: Social responsiveness scale/genitori (punteggi più elevati corrispondono a peggioramento); Scala da: 0 a 260)												
1[1]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	molto serio [b]	nessuno	52	45	-	SMD **0.39 inferiore** (0.79inferiore a 0,01 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo ToM (follow up: medio 8 settimane; valutato con: Social Skills Questionnaire (SSQ)/genitori (punteggi più elevati corrispondono a miglioramento); Scala da: 0 a 60)												
1[1]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	molto serio [b]	nessuno	52	45	-	SMD **0.65 maggiore** (0.24 maggiore a 1.06 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo ToM (follow up: medio 16 settimane; valutato con: scale diverse /genitori)												
1[2]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	molto serio [b]	nessuno	19	17	-	SMD **0.1 maggiore** (0.56 inferiore a 0.75 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo ToM (follow up: medio 8 settimane; valutato con: scale diverse / insegnante o clinico)												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione	nessun intervento o treatment as usual	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	Qualità delle prove	Importanza
1[1]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	molto serio [b]	nessuno	52	45	-	SMD **0.47 maggiore** (0,06 maggiore a 0.87 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Ritenzione in trattamento - sottogruppo ToM (follow up: intervallo 8 settimane a 16 settimane)												
4[1,2,3,4]	studi randomizzati	serio [a]	serio [k]	non importante	non importante	nessuno	179/182 (98.3%)	160/166 (96.4%)	RR 1.01 (0.96 a 1.07)	**28 più per 1.000** (da 47 meno a 112 più)	⊕⊕◯◯ BASSA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

Spiegazioni

a. Alto rischio di performance e detection bias
b. Campione molto piccolo (meno di 100 soggetti)
c. Importante eterogeneità (I^2: 79%)

Bibliografia

1. Begeer S, Howlin P, Hoddenbach E, Clauser C, Lindauer R, Clifford P, Gevers C, Boer F, Koot HM. Effects and Moderators of a Short Theory of Mind Intervention for Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Autism Res*. 2015 Dec;8(6):738-48
2. Begeer S, Gevers C, Clifford P, Verhoeve M, Kat K, Hoddenbach E, Boer F. Theory of Mind training in children with autism: a randomized controlled trial. *J Autism Dev Disord*. 2011 Aug;41(8):997-1006
3. Holopainen A, de Veld DMJ, Hoddenbach E, Begeer S. Does Theory of Mind Training Enhance Empathy in Autism? *J Autism Dev Disord*. 2019 Oct;49(10):3965-3972
4. Vasilevska Petrovska I, Trajkovski V. Effects of a Computer-Based Intervention on Emotion Understanding in Children with Autism Spectrum Conditions. *J Autism Dev Disord*. 2019 Oct;49(10):4244-4255

Tabella GRADE delle evidenze _Theory of mind-dispositivi informatici

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione	nessun intervento o treatment as usual	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Sintomi core - comunicazione interazione sociale- sottogruppo ToM/PC (follow up: intervallo 5 settimane a 6 settimane; valutato con: Social responsiveness scale /genitori (punteggi più elevati corrispondono a peggioramento); Scala da: 0 a 260)												
2[1,2]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	molto serio [b]	nessuno	40	39	-	SMD **0.02 maggiore** (0.42 inferiore a 0.46 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo ToM/PC (follow up: intervallo 5 settimane a 6 settimane; valutato con: Behavior assessment system for children, 2nd edition (BASC 2 PRS)/ Social skill subscale/ genitori (BASC 2PRS) (punteggi più elevati corrispondono a miglioramento))												
2[1,2]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	molto serio [b]	nessuno	40	39	-	SMD **0.19 maggiore** (0.25 inferiore a 0.64 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Sintomi core comunicazione interazione sociale - sottogruppo ToM/PC (follow up: intervallo 3 settimane a 4 settimane; valutato con: scale diverse/genitori)												
2[3,4]	studi randomizzati	molto serio [f]	non importante	non importante	molto serio [b]	nessuno	40	39	-	SMD **0.32 maggiore** (0.13 inferiore a 0.76 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo ToM/PC (follow up: medio 5 settimane; valutato con: Social Responsiveness Scale (SRS) /insegnante o clinico (punteggi più elevati corrispondono a peggioramento); Scala da: 0 a 260)												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione	nessun intervento o treatment as usual	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
2[4,5]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	molto serio [b]	nessuno	34	33	-	SMD **0.36 inferiore** (0.85 inferiore a 0.12 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Sintomi core comunicazione interazione sociale - sottogruppo ToM (follow up: medio 6 settimane; valutato con: Social Skills Rating System (SSRS)/genitori) (punteggi più elevati corrispondono a miglioramento))												
1[6]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	molto serio [b]	nessuno	25	24	-	SMD **0.32 maggiore** (0.25 inferiore a 0.88 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Sintomi core - interessi ristretti,comportamenti ripetitivi - sottogruppo ToM/PC (follow up: medio 3 settimane; valutato con: scale diverse /genitori)												
1[3]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	molto serio [b]	nessuno	13	12	-	SMD **0.31 maggiore** (0.48 inferiore a 1.1 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Ritenzione in trattamento - sottogruppo ToM/PC (follow up: intervallo 3 settimane a 6 settimane)												
5[1,2,6,7,8,9]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	147/162 (90.7%)	145/157 (92.4%)	RR 1.01 (0.97 a 1.06)	**9 più per 1.000** (da 28 meno a 55 più)	⊕⊕⊕◯ MODERATA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

Spiegazioni

a. Alto rischio di performance e detection bias
b. Campione molto piccolo (meno di 100 soggetti)
c. Alto rischio di performance e detection bias. Rischio di bias non chiaro per molti domini. Uno studio ad alto rischio di attrition bias

Bibliografia

1. Thomeer ML, Smith RA, Lopata C, Volker MA, Lipinski AM, Rodgers JD, McDonald CA, Lee GK. Randomized Controlled Trial of Mind Reading and In Vivo Rehearsal for High-Functioning Children with ASD. *J Autism Dev Disord*. 2015 Jul;45(7):2115-27
2. Lopata C, Thomeer ML, Rodgers JD,Donnelly JP,McDonald CA. RCT of mind reading as a component of a psychosocial treatment for high-functioning children with ASD. *Res Autism Spectr Disord*. 2016;21:25-36
3. Young RL, Posselt M. Using the transporters DVD as a learning tool for children with Autism Spectrum Disorders (ASD). *J Autism Dev Disord*. 2012 Jun;42(6):984-91
4. Williams BT, Gray KM, Tonge BJ. Teaching emotion recognition skills to young children with autism: a randomised controlled trial of an emotion training programme. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012 Dec;53(12):1268-76
5. Rice LM, Wall CA, Fogel A, Shic F. Computer-Assisted Face Processing Instruction Improves Emotion Recognition, Mentalizing, and Social Skills in Students with ASD. *J Autism Dev Disord*. 2015 Jul;45(7):2176-86
6. Hopkins IM, Gower MW, Perez TA, Smith DS, Amthor FR, Wimsatt FC, Biasini FJ. Avatar assistant: improving social skills in students with an ASD through a computer-based intervention. *J Autism Dev Disord*. 2011 Nov;41(11):1543-55
7. Silver M, Oakes P. Evaluation of a new computer intervention to teach people with autism or Asperger syndrome to recognize and predict emotions in others. Autism. 2001 Sep;5(3):299-316
8. Golan O, Ashwin E, Granader Y, McClintock S, Day K, Leggett V, Baron-Cohen S. Enhancing emotion recognition in children with autism spectrum conditions: an intervention using animated vehicles with real emotional faces. *J Autism Dev Disord*. 2010 Mar;40(3):269-79
9. Voss C, Schwartz J, Daniels J, Kline A, Haber N, Washington P, Tariq Q, Robinson TN, Desai M, Phillips JM, Feinstein C, Winograd T, Wall DP. Effect of Wearable Digital Intervention for Improving Socialization in Children With Autism Spectrum Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2019 May 1;173(5):446-454

Tabella GRADE delle evidenze _Social Skills groups

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione	nessun intervento o treatment as usual	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Sintomi core -comunicazione interazione sociale- sottogruppo Social skills groups (follow up: intervallo 5 settimane a 24 settimane; valutato con: Social responsiveness scale/genitori (punteggi più elevati corrispondono a peggioramento); Scala da: 0 a 260)												
9[1,2,3,4,5,6,7,8,17]	studi randomizzati	Serio[a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	295	310	-	SMD **0.67 inferiore** (1 inferiore a 0.35 inferiore)	⊕⊕⊕◯ Moderata	CRITICO
Sintomi core - comunicazione interazione sociale- sottogruppo Social skills groups (follow up: medio 5 settimane; valutato con: Behavior assessment system for children, 2nd edition (BASC 2 PRS)/ Social skill subscale/ genitori (punteggi più elevati corrispondono a miglioramento))												
3[3,4,6]	studi randomizzati	serio [b]	non importante	non importante	serio [c]	nessuno	63	64	-	SMD **0.62 maggiore** (0.19 maggiore a 1.04 maggiore)	⊕⊕◯◯ BASSA	CRITICO
Sintomi core - comunicazione interazione sociale - Sottogruppo Social skills groups (follow up: medio 7 settimane; valutato con: Social Skills Questionnaire (SSQ)/genitori (punteggi più elevati corrispondono a miglioramento); Scala da: 0 a 60)												
1[12]	studi randomizzati	serio [b]	non importante	non importante	molto serio [d]	nessuno	26	23	-	SMD **1.42 maggiore** (0.79 maggiore a 2.05 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo Social skills groups (follow up: intervallo 12 settimane a 14 settimane; valutato con: Social Skills Rating System (SSRS)/genitori) (punteggi più elevati corrispondono a miglioramento))												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione	nessun intervento o treatment as usual	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
3 [5,8,13]	studi randomizzati	molto serio [c]	non importante	non importante	serio [e]	nessuno	60	59	-	SMD **0.75 maggiore** (0.29 maggiore a 1.21 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO

Sintomi core - comunicazione interazione sociale - Social skills groups (follow up: medio 14 settimane; valutato con: Quality of Play Questionanire (QPQ) /genitori (punteggi più elevati corrispondono a miglioramento))

2 [8,15]	studi randomizzati	molto serio [d]	non importante	non importante	molto serio [e]	nessuno	37	38	-	SMD **0.62 maggiore** (0.15 maggiore a 1.09 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO

Sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo Social skills groups (follow up: medio 16 settimane; valutato con: scale diverse/genitori)

1 [18]	studi randomizzati	serio [b]	non importante	non importante	molto serio [d]	nessuno	24	18	-	SMD **0.11 maggiore** (0.5 inferiore a 0.72 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO

Sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo Social skills groups (follow up: intervallo 14 settimane a 24 settimane; valutato con: Social Responsiveness Scale (SRS) /insegnante o clinico (punteggi più elevati corrispondono a peggioramento); Scala da: 0 a 260)

5 [5,9,21,22,38]	studi randomizzati	Serio[f]	non importante	non importante	Serio[c]	nessuno	171	184	-	SMD **0.45 inferiore** (0.85 inferiore a 0.05 inferiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO

Sintomi core - comunicazione interazione sociale - sottogruppo Social Skills Groups (follow up: medio 14 settimane; valutato con: scale diverse /insegnante o clinico)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione	nessun intervento o treatment as usual	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
3 [5,15,22]	studi randomizzati	molto serio [g]	non importante	non importante	serio [c]	nessuno	60	60	-	SMD **0.75 maggiore** (0,06 maggiore a 1.44 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO

Sintomi core -comunicazione interazione sociale - Social skills groups (follow up: intervallo 12 settimane a 14 settimane; valutato con: Test of Adolescent Social Skills Knowledge (TASSK)/ adolescenti (punteggi più elevati corrispondono a miglioramento); Scala da: 0 a 26)

5 [5,8,13,15,38]	studi randomizzati	Serio[d]	non importante	non importante	Serio[c]	nessuno	119	118	-	SMD **2.30 maggiore** (1.58 maggiore a 3.02 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO

Sintomi core -comunicazione interazione sociale - Social skills groups (follow up: intervallo 12 settimane a 14 settimane; valutato con: Quality of Play Questionnaire/adolescenti (punteggi più elevati corrispondono a miglioramento))

3 [8,13,15]	studi randomizzati	molto serio [e]	non importante	non importante	serio [c]	nessuno	54	54	-	SMD **0.73 maggiore** (0.31 maggiore a 1.15 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO

Sintomi core - comunicazione interazione sociale - Social skills groups (follow up: intervallo 12 settimane a 14 settimane; valutato con: Friendship Qualities Scale/ adolescenti (punteggi più elevati corrispondono a miglioramento))

2 [5,13]	studi randomizzati	molto serio [f]	non importante	non importante	molto serio [d]	nessuno	46	45	-	SMD **0.06 maggiore** (0.35 inferiore a 0.47 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO

Sintomi core - interessi ristretti,comportamenti ripetitivi - sottogruppo Social skills groups (follow up: medio 14 settimane; valutato con: scale diverse / genitori)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione	nessun intervento o treatment as usual	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 [5]	studi randomizzati	molto serio [f]	non importante	non importante	molto serio [d]	nessuno	29	29	-	SMD **0.34 inferiore** (0.86 inferiore a 0.18 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Intenzionalità comunicativa - Social skill groups (follow up: intervallo 5 settimane a 16 settimane; valutato con: scale diverse/genitori)												
4 [3,4,6,18]	studi randomizzati	serio [b]	serio [i]	non importante	serio [c]	nessuno	87	82	-	SMD **0.66 maggiore** (0,05 maggiore a 1.28 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Sintomi core - comunicazione interazione sociale (- Social skills groups (follow up: medio 14 settimane; valutato con: Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)-language and communication/ clinico (punteggi più elevati corrispondono a peggioramento))												
1 [15]	studi randomizzati	molto serio [j]	non importante	non importante	molto serio [d]	nessuno	23	24	-	SMD **0.81 inferiore** (1.41 inferiore a 0.21 inferiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Abilità di linguaggio - Social skills groups (follow up: medio 5 settimane; valutato con: Behavior Assessment System for Children - idiomatic language subtest/clinico (punteggi più elevati corrispondono a miglioramento))												
3 [3,4,6]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	serio [c]	nessuno	63	64	-	SMD **0.03 maggiore** (0.32 inferiore a 0.38 maggiore)	⊕⊕◯◯ BASSA	CRITICO
Abilità adattive - Social skills groups (follow up: intervallo 12 settimane a 24 settimane; valutato con: Adaptive Behavior Assessment System II (ABAS-II)/ insegnanti (punteggi più elevati corrispondono a miglioramento))												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione	nessun intervento o treatment as usual	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
3 [9,10,34]	studi randomizzati	Serio[b]	Serio[i]	non importante	Serio[c]	nessuno	176	174	-	SMD **0.71 maggiore** (0.19 inferiore a 1.61 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Abilità adattive - Social skills groups (follow up: intervallo 12 settimane a 24 settimane; valutato con: Adaptive Behavior Assessment System II (ABAS-II)/ genitori (punteggi più elevati corrispondono a miglioramento))												
2 [9,10]	studi randomizzati	Serio[b]	non importante	non importante	Serio[c]	nessuno	140	156	-	SMD **0.20 maggiore** (0.03 inferiore a 0.43 maggiore)	⊕⊕◯◯ BASSA	CRITICO
Funzionamento globale - Social skill groups (follow up: intervallo 12 settimane a 14 settimane; valutato con: Global Severity Index -Severity (CGI-S) /clinico (punteggi più elevati corrispondono a peggioramento); Scala da: 1 a 7)												
2 [9,10]	studi randomizzati	serio [b]	non importante	non importante	serio [c]	nessuno	140	156	-	SMD **0.45 inferiore** (0.68 inferiore a 0.22 inferiore)	⊕⊕◯◯ BASSA	CRITICO
Funzionamento globale - Social skills groups (follow up: intervallo 14 settimane a 24 settimane; valutato con: Developmental Disabilities modification of the Children's Global Assessment Scale (DD-CGAS)/ clinico (punteggi più elevati corrispondono a miglioramento))												
2 [1,9]	studi randomizzati	serio [b]	non importante	non importante	molto serio [d]	nessuno	36	39	-	SMD **0.46 maggiore** (0.00 maggiore a 0.92 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Funzionamento globale - Social skills groups (follow up: medio 14 settimane; valutato con: scale diverse / insegnante o clinico)												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione	nessun intervento o treatment as usual	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
2 [21,22]	studi randomizzati	serio [b]	serio [k]	non importante	serio [c]	nessuno	84	98	-	SMD **0.26 SD maggiore** (0.96 inferiore a 1.49 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Funzionamento globale - Social skills groups (follow up: medio 14 settimane; valutato con: Clinica Golabl Impression - Improvement (CGI-I), n.of responders/ clinico (punteggi più elevati corrispondono a miglioramento))												
1 [1]	studi randomizzati	molto serio [j]	non importante	non importante	molto serio [d]	nessuno	6/13 (46.2%)	3/12 (25.0%)	RR 1.85 (0.59 a 5.79)	**213 più per 1.000** (da 103 meno a 1.000 più)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
stress genitori - social skills groups (follow up: intervallo 12 settimane a 24 settimane; valutato con: parental self-ratings on the Perceived Stress Scale (PSS) (punteggi più elevati corrispondono a peggioramento); Scala da: 0 a 40)												
2 [9,10]	studi randomizzati	serio [b]	non importante	non importante	serio [c]	nessuno	140	156	-	SMD **0.21 inferiore** (0.44 inferiore a 0.02 maggiore)	⊕⊕◯◯ BASSA	CRITICO
Ritenzione in trattamento - sottogruppo Social Skill Group (follow up: intervallo 5 settimane a 48 settimane)												
17 [1,3,4,5,6,10,12,15,18,25,27,28,32,33,34,36,37,38]	studi randomizzati	Serio[a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	620/695 (89.2%)	511/539 (94.8%)	RR 0.96 (0.92 a 1.00)	**38 meno per 1.000** (da 66 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕◯ Moderata	IMPORTANTE

comunicazione interazione sociale/SSIS genitori - social skill groups

1[38]	studi randomizzati	Serio[b]	non importante	non importante	molto serio[d]	nessuno	36	35	-	SMD **0.12 maggiore** (0.35 inferiore a 0.59maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO

comunicazione interazione sociale/SSIS insegnanti - social skill groups

1[38]	studi randomizzati	Serio[b]	non importante	non importante	molto serio[d]	nessuno	36	35	-	SMD **0.09 inferiore** (0.55 inferiore a 0.38 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO

abilità di linguaggio/POM-2 clinico - social skill groups

1[37]	studi randomizzati	Serio[b]	non importante	non importante	molto serio[d]	nessuno	28	34	-	SMD **0.82 maggiore** (0.30 maggiore a 1.34 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

Spiegazioni

a. alto rischio di performance e detection bias. Rischio di bias non chiaro per molti domini. Uno studio ad alto rischio di selection bias e uno studio ad alto rischio di attrition bias
b. alto rischio di performance e detection bias
c. campione piccolo (meno di 400 soggetti)
d. campione molto piccolo (meno di 100 soggetti)
e. alto rischio di performance e detection bias. Rischio di bias non chiaro per molti domini. Uno studio ad altorischio di selection bias e uno studio ad alto rischio di attrition bias
f. alto rischio di performance e detection bias. Rischio di bias non chiaro per molti domini. Uno studio ad alto rischio di attrition bias
g. alto rischio di performamce e detection bias. Rischio di bias non chiaro per molti domini. Due studi ad alto rischio di attrition bias
h. alto rischio di performance e detection bias. Rischio di bias non chiaro per molti domini, Uno studio ad alto rischio di selection bias, due studi ad alto rischio di attrition bias
i. importante eterogeneità (I2: 73%)
j. alto rischio di performance, detection e attrition bias
k. importante eterogeneità (I2: 79%)
l. 90% I2

Bibliografia

1. White SW, Ollendick T, Albano AM, Oswald D, Johnson C, Southam-Gerow MA, Kim I, Scahill L. Randomized controlled trial: Multimodal Anxiety and Social Skill Intervention for adolescents with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2013 Feb;43(2):382-94
2. Thomeer ML, Smith RA, Lopata C, Volker MA, Lipinski AM, Rodgers JD, McDonald CA, Lee GK. Randomized Controlled Trial of Mind Reading and In Vivo Rehearsal for High-Functioning Children with ASD. *J Autism Dev Disord*. 2015 Jul;45(7):2115-27
3. Thomeer ML, Lopata C, Volker MA, Toomey JA, Lee GK,Smerbeck AM,*et al.*. Randomized Clinical Trial Replication of a Psychosocial Treatment for Children with High-Functioning Autism Spectrum Disorders. *Psychology in the Schools*. 2012;49(10):942-54
4. Thomeer ML, Lopata C, Donnelly JP, Booth A, Shanahan A, Federiconi V, McDonald CA, Rodgers JD. Community Effectiveness RCT of a Comprehensive Psychosocial Treatment for High-Functioning Children With ASD. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2019;48(sup1):S119-S130
5. Schohl KA, Van Hecke AV, Carson AM, Dolan B, Karst J, Stevens S. A replication and extension of the PEERS intervention: examining effects on social skills and social anxiety in adolescents with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2014 Mar;44(3):532-45
6. Lopata C, Thomeer ML, Volker MA, Toomey JA, Nida RE, Lee GK, Smerbeck AM, Rodgers JD. RCT of a manualized social treatment for high-functioning autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2010 Nov;40(11):1297-310
7. Lopata C, Thomeer ML, Rodgers JD,Donnelly JP,McDonald CA. RCT of mind reading as a component of a psychosocial treatment for high-functioning children with ASD. *Res Autism Spectr Disord*. 2016;21:25-36
8. Laugeson EA, Frankel F, Gantman A, Dillon AR, Mogil C. Evidence-based social skills training for adolescents with autism spectrum disorders: the UCLA PEERS program. *J Autism Dev Disord*. 2012 Jun;42(6):1025-36
9. Jonsson U, Olsson NC, Coco C, Görling A, Flygare O, Råde A, Chen Q, Berggren S, Tammimies K, Bölte S. Long-term social skills group training for children and adolescents with autism spectrum disorder: a randomized controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2019 Feb;28(2):189-201
10. Choque Olsson N, Flygare O, Coco C, Görling A, Råde A, Chen Q, Lindstedt K, Berggren S, Serlachius E, Jonsson U, Tammimies K, Kjellin L, Bölte S. Social Skills Training for Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017 Jul;56(7):585-592
11. Begeer S, Howlin P, Hoddenbach E, Clauser C, Lindauer R, Clifford P, Gevers C, Boer F, Koot HM. Effects and Moderators of a Short Theory of Mind Intervention for

Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Autism Res*. 2015 Dec;8(6):738-48

12. Beaumont R, Sofronoff K. A multi-component social skills intervention for children with Asperger syndrome: the Junior Detective Training Program. *J Child Psychol Psychiatry*. 2008 Jul;49(7):743-53
13. Laugeson EA, Frankel F, Mogil C, Dillon AR. Parent-assisted social skills training to improve friendships in teens with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2009 Apr;39(4):596-606
14. Hopkins IM, Gower MW, Perez TA, Smith DS, Amthor FR, Wimsatt FC, Biasini FJ. Avatar assistant: improving social skills in students with an ASD through a computer-based intervention. *J Autism Dev Disord*. 2011 Nov;41(11):1543-55
15. Yoo HJ, Bahn G, Cho IH, Kim EK, Kim JH, Min JW, Lee WH, Seo JS, Jun SS, Bong G, Cho S, Shin MS, Kim BN, Kim JW, Park S, Laugeson EA. A randomized controlled trial of the Korean version of the PEERS(®) parent-assisted social skills training program for teens with ASD. *Autism Res*. 2014 Feb;7(1):145-61
16. Young RL, Posselt M. Using the transporters DVD as a learning tool for children with Autism Spectrum Disorders (ASD). *J Autism Dev Disord*. 2012 Jun;42(6):984-91
17. Williams BT, Gray KM, Tonge BJ. Teaching emotion recognition skills to young children with autism: a randomised controlled trial of an emotion training programme. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012 Dec;53(12):1268-76
18. Koenig K, White SW, Pachler M, Lau M, Lewis M, Klin A, Scahill L. Promoting social skill development in children with pervasive developmental disorders: a feasibility and efficacy study. *J Autism Dev Disord*. 2010 Oct;40(10):1209-18
19. Begeer S, Gevers C, Clifford P, Verhoeve M, Kat K, Hoddenbach E, Boer F. Theory of Mind training in children with autism: a randomized controlled trial. *J Autism Dev Disord*. 2011 Aug;41(8):997-1006
20. Rice LM, Wall CA, Fogel A, Shic F. Computer-Assisted Face Processing Instruction Improves Emotion Recognition, Mentalizing, and Social Skills in Students with ASD. *J Autism Dev Disord*. 2015 Jul;45(7):2176-86
21. Freitag CM, Jensen K, Elsuni L, Sachse M, Herpertz-Dahlmann B, Schulte-Rüther M, Hänig S, von Gontard A, Poustka L, Schad-Hansjosten T, Wenzl C, Sinzig J, Taurines R, Geißler J, Kieser M, Cholemkery H. Group-based cognitive behavioural psychotherapy for children and adolescents with ASD: the randomized, multicentre, controlled SOSTA-net trial. *J Child Psychol Psychiatry.* 2016 May;57(5):596-605
22. Leaf JB, Leaf JA, Milne C, Taubman M, Oppenheim-Leaf M, Torres N, Townley-Cochran D, Leaf R, McEachin J, Yoder P; Autism Partnership Foundation. An Evaluation of a Behaviorally Based Social Skills Group for Individuals Diagnosed with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2017 Feb;47(2):243-259
23. Kasari C, Kaiser A, Goods K, Nietfeld J, Mathy P, Landa R, Murphy S, Almirall D. Communication interventions for minimally verbal children with autism: a sequential

multiple assignment randomized trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014 Jun;53(6):635-46

24. Voss C, Schwartz J, Daniels J, Kline A, Haber N, Washington P, Tariq Q, Robinson TN, Desai M, Phillips JM, Feinstein C, Winograd T, Wall DP. Effect of Wearable Digital Intervention for Improving Socialization in Children With Autism Spectrum Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2019 May 1;173(5):446-454
25. Van Hecke AV, Stevens S, Carson AM, Karst JS, Dolan B, Schohl K, McKindles RJ, Remmel R, Brockman S. Measuring the plasticity of social approach: a randomized controlled trial of the effects of the PEERS intervention on EEG asymmetry in adolescents with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2015 Feb;45(2):316-35
26. Silver M, Oakes P. Evaluation of a new computer intervention to teach people with autism or Asperger syndrome to recognize and predict emotions in others. *Autism*. 2001 Sep;5(3):299-316
27. Kretzmann M, Shih W, Kasari C. Improving peer engagement of children with autism on the school playground: a randomized controlled trial. *Behav Ther*. 2015 Jan;46(1):20-8
28. Kamps D, Thiemann-Bourque K, Heitzman-Powell L, Schwartz I, Rosenberg N, Mason R, Cox S. A comprehensive peer network intervention to improve social communication of children with autism spectrum disorders: a randomized trial in kindergarten and first grade. J Autism Dev Disord. 2015 Jun;45(6):1809-24
29. Howlin P, Gordon RK, Pasco G, Wade A, Charman T. The effectiveness of Picture Exchange Communication System (PECS) training for teachers of children with autism: a pragmatic, group randomised controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2007 May;48(5):473-81
30. Holopainen A, de Veld DMJ, Hoddenbach E, Begeer S. Does Theory of Mind Training Enhance Empathy in Autism? *J Autism Dev Disord*. 2019 Oct;49(10):3965-3972
31. Golan O, Ashwin E, Granader Y, McClintock S, Day K, Leggett V, Baron-Cohen S. Enhancing emotion recognition in children with autism spectrum conditions: an intervention using animated vehicles with real emotional faces. *J Autism Dev Disord*. 2010 Mar;40(3):269-79
32. Dekker V, Nauta MH, Timmerman ME, Mulder EJ, van der Veen-Mulders L, van den Hoofdakker BJ, van Warners S, Vet LJJ, Hoekstra PJ, de Bildt A. Social skills group training in children with autism spectrum disorder: a randomized controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2019 Mar;28(3):415-424
33. Chester M, Richdale AL, McGillivray J. Group-Based Social Skills Training with Play for Children on the Autism Spectrum. *J Autism Dev Disord*. 2019 Jun;49(6):2231-2242
34. Bauminger-Zviely N, Estrugo Y, Samuel-Magal K, Friedlin A, Heishrik L, Koren D, Bar-Yehuda S. Communicating Without Words: School-Based RCT Social Intervention in Minimally Verbal Peer Dyads with ASD. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2020 Nov-Dec;49(6):837-853

35. Corbett BA, Ioannou S, Key AP, Coke C, Muscatello R, Vandekar S, Muse I. Treatment Effects in Social Cognition and Behavior following a Theater-based Intervention for Youth with Autism. *Dev Neuropsychol*. 2019 Oct;44(7):481-494
36. Parsons L, Cordier R, Munro N, Joosten A. A Randomized Controlled Trial of a Play-Based, Peer-Mediated Pragmatic Language Intervention for Children With Autism. *Front Psychol*. 2019 Aug 27;10:1960
37. Rabin SJ, Laugeson EA, Mor-Snir I, Golan O. An Israeli RCT of PEERS®: Intervention Effectiveness and the Predictive Value of Parental Sensitivity. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2021 Nov-Dec;50(6):933-949

FOREST PLOT

Comunicazione, interazione sociale valutato dai genitori con SRS

Study or Subgroup	int per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/no intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.1.1 ToM								
Beeger 2015	77.94	22.65	52	86.29	19.41	45	10.6%	-0.39 [-0.79, 0.01]
Subtotal (95% CI)			**52**			**45**	**10.6%**	**-0.39 [-0.79, 0.01]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 1.90 (P = 0.06)								
1.1.2 ToM/PC								
Lopata 2016	71.28	13.11	18	71.61	12.89	18	7.5%	-0.02 [-0.68, 0.63]
Thomeer 2015	79.59	13.05	22	78.81	10.87	21	8.1%	0.06 [-0.53, 0.66]
Subtotal (95% CI)			**40**			**39**	**15.5%**	**0.02 [-0.42, 0.46]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.04, df = 1 (P = 0.84); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 0.10 (P = 0.92)								
1.1.3 social skill groups								
Choque Olsson 2017	78.7	23.48	117	81.8	24.11	129	12.7%	-0.13 [-0.38, 0.12]
Jonsson 2018	74.3	25.9	23	91.3	24.8	27	8.4%	-0.66 [-1.23, -0.09]
Laugeson 2011	-11.54	6.96	14	-1.43	7.74	14	5.7%	-1.33 [-2.16, -0.50]
Lopata 2010	73.67	11.42	18	82.53	13.77	18	7.2%	-0.68 [-1.36, -0.01]
Rabin 2020	69.5	22.18	36	72.25	23.9	35	9.8%	-0.12 [-0.58, 0.35]
Schohl 2013	79.12	20.21	29	98.55	22.53	29	8.8%	-0.90 [-1.44, -0.35]
Thomeer 2012	75.24	13.54	17	84.29	13.84	17	7.0%	-0.65 [-1.34, 0.05]
Thomeer 2016	62.21	10.16	28	76.17	11.13	29	8.4%	-1.29 [-1.87, -0.72]
White 2012	74.33	12.63	13	84.8	12.18	12	5.8%	-0.82 [-1.64, 0.01]
Subtotal (95% CI)			**295**			**310**	**73.8%**	**-0.67 [-1.00, -0.35]**
Heterogeneity: Tau² = 0.16; Chi² = 25.39, df = 8 (P = 0.001); I² = 68%								
Test for overall effect: Z = 4.05 (P < 0.0001)								
Total (95% CI)			**387**			**394**	**100.0%**	**-0.53 [-0.78, -0.27]**
Heterogeneity: Tau² = 0.12; Chi² = 29.69, df = 11 (P = 0.002); I² = 63%								
Test for overall effect: Z = 4.03 (P < 0.0001)								
Test for subgroup differences: Chi² = 6.23, df = 2 (P = 0.04), I² = 67.9%								

Comunicazione, interazione sociale valutato dai genitori con BASC2 PRS -social skill subscale

Study or Subgroup	int per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/no intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.4.1 ToM/PC								
Lopata 2016	38.56	8.21	18	38.11	8.55	18	18.7%	0.05 [-0.60, 0.71]
Thomeer 2015	40.68	10.29	22	37.76	7.86	21	21.2%	0.31 [-0.29, 0.91]
Subtotal (95% CI)			**40**			**39**	**39.9%**	**0.19 [-0.25, 0.64]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.33, df = 1 (P = 0.57); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 0.85 (P = 0.39)								
1.4.2 social skill group								
Lopata 2010	41.39	7.27	18	35.11	7.65	18	17.4%	0.82 [0.14, 1.51]
Thomeer 2012	40.94	6.04	17	39.94	7.16	17	17.9%	0.15 [-0.53, 0.82]
Thomeer 2016	40.75	9.54	28	33.59	7.84	29	24.7%	0.81 [0.27, 1.35]
Subtotal (95% CI)			**63**			**64**	**60.1%**	**0.62 [0.19, 1.04]**
Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 2.70, df = 2 (P = 0.26); I² = 26%								
Test for overall effect: Z = 2.87 (P = 0.004)								
Total (95% CI)			**103**			**103**	**100.0%**	**0.45 [0.13, 0.77]**
Heterogeneity: Tau² = 0.03; Chi² = 5.24, df = 4 (P = 0.26); I² = 24%								
Test for overall effect: Z = 2.73 (P = 0.006)								
Test for subgroup differences: Chi² = 1.84, df = 1 (P = 0.17), I² = 45.7%								

Comunicazione, interazione sociale valutato dai genitori con SSQ

Study or Subgroup	Int per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/no intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.5.1 ToM								
Beeger 2015	42.83	8.01	52	37.98	6.69	45	55.1%	0.65 [0.24, 1.06]
Subtotal (95% CI)			**52**			**45**	**55.1%**	**0.65 [0.24, 1.06]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 3.10 (P = 0.002)								
1.5.2 social skill groups								
Beaumont 2008	38.08	9.84	26	25.11	7.91	23	44.9%	1.42 [0.79, 2.05]
Subtotal (95% CI)			**26**			**23**	**44.9%**	**1.42 [0.79, 2.05]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 4.40 (P < 0.0001)								
Total (95% CI)			**78**			**68**	**100.0%**	**0.99 [0.24, 1.75]**
Heterogeneity: Tau² = 0.22; Chi² = 4.03, df = 1 (P = 0.04); I² = 75%								
Test for overall effect: Z = 2.59 (P = 0.010)								
Test for subgroup differences: Chi² = 4.03, df = 1 (P = 0.04), I² = 75.2%								

Comunicazione, interazione sociale valutato dai genitori con SSRS

Study or Subgroup	Int per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/no intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.6.1 ToM/PC								
Hopkins 2011	66.27	9.47	25	63.11	10.16	24	29.5%	0.32 [-0.25, 0.88]
Subtotal (95% CI)			**25**			**24**	**29.5%**	**0.32 [-0.25, 0.88]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 1.10 (P = 0.27)								
1.6.2 social skill groups								
Laugeson 2008	89.7	12.1	17	79.8	11.7	16	21.0%	0.81 [0.10, 1.52]
Laugeson 2011	11.57	5.86	14	0.71	10.25	14	16.8%	1.26 [0.44, 2.09]
Schohl 2013	119.76	9.23	29	114.28	14.6	29	32.7%	0.44 [-0.08, 0.96]
Subtotal (95% CI)			**60**			**59**	**70.5%**	**0.75 [0.29, 1.21]**
Heterogeneity: Tau² = 0.05; Chi² = 2.82, df = 2 (P = 0.24); I² = 29%								
Test for overall effect: Z = 3.22 (P = 0.001)								
Total (95% CI)			**85**			**83**	**100.0%**	**0.62 [0.25, 0.99]**
Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 4.15, df = 3 (P = 0.25); I² = 28%								
Test for overall effect: Z = 3.26 (P = 0.001)								
Test for subgroup differences: Chi² = 1.38, df = 1 (P = 0.24), I² = 27.7%								

Comunicazione, interazione sociale valutato dai genitori con QPQ

Study or Subgroup	Inte per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/no intervento Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.7.1 social skill groups								
Laugeson 2011	1.57	1.88	14	0.21	0.7	14	35.2%	0.93 [0.14, 1.72]
Yoo 2014	1	1.55	23	0.43	0.84	24	64.8%	0.45 [-0.13, 1.03]
Subtotal (95% CI)			**37**			**38**	**100.0%**	**0.62 [0.15, 1.09]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.92, df = 1 (P = 0.34); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 2.61 (P = 0.009)								
Total (95% CI)			**37**			**38**	**100.0%**	**0.62 [0.15, 1.09]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.92, df = 1 (P = 0.34); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 2.61 (P = 0.009)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Comunicazione, interazione sociale valutato dai genitori con varie scale

Study or Subgroup	Inte per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/no intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.8.1 ToM/PC								
Williams 2012	76.05	13.06	27	72.26	11.1	27	34.4%	0.31 [-0.23, 0.85]
Young-Posselt 2012	3.31	1.18	13	2.92	1.1	12	15.9%	0.33 [-0.46, 1.12]
Subtotal (95% CI)			**40**			**39**	**50.3%**	**0.32 [-0.13, 0.76]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.00, df = 1 (P = 0.96); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 1.39 (P = 0.16)								
1.8.2 social skills groups								
Koenig 2010	2.83	0.53	24	2.77	0.56	18	26.5%	0.11 [-0.50, 0.72]
Subtotal (95% CI)			**24**			**18**	**26.5%**	**0.11 [-0.50, 0.72]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.35 (P = 0.73)								
1.8.3 ToM								
Beeger 2010	-38.4	17.4	19	-40	14.54	17	23.2%	0.10 [-0.56, 0.75]
Subtotal (95% CI)			**19**			**17**	**23.2%**	**0.10 [-0.56, 0.75]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.29 (P = 0.77)								
Total (95% CI)			**83**			**74**	**100.0%**	**0.21 [-0.11, 0.52]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.44, df = 3 (P = 0.93); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 1.30 (P = 0.19)								
Test for subgroup differences: Chi² = 0.44, df = 2 (P = 0.80), I² = 0%								

Comunicazione, interazione sociale valutato dall'insegnante o clinico con SRS

Study or Subgroup	int per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/ no intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.9.1 Tom/PC								
Lopata 2016	58.22	10.65	18	60.33	9.71	18	12.6%	-0.20 [-0.86, 0.45]
Rice 2015	62.25	9.34	16	67.8	10.05	15	11.2%	-0.56 [-1.28, 0.16]
Subtotal (95% CI)			**34**			**33**	**23.8%**	**-0.36 [-0.85, 0.12]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.51, df = 1 (P = 0.47); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 1.47 (P = 0.14)								
1.9.2 social skill groups								
Freitag 2016	-7	23.47	75	-1.7	24.72	86	23.6%	-0.22 [-0.53, 0.09]
Jonsson 2018	55	37	23	73.9	32.35	27	14.8%	-0.54 [-1.11, 0.03]
Leaf 2017	49.5	3.2	8	66.4	9.1	7	3.9%	-2.41 [-3.83, -0.98]
Rabin 2020	80.5	25.61	36	81.45	31.15	35	17.9%	-0.03 [-0.50, 0.43]
Schohl 2013	67.95	27.46	29	82.75	27.38	29	16.0%	-0.53 [-1.06, -0.01]
Subtotal (95% CI)			**171**			**184**	**76.2%**	**-0.45 [-0.85, -0.05]**
Heterogeneity: Tau² = 0.12; Chi² = 11.28, df = 4 (P = 0.02); I² = 65%								
Test for overall effect: Z = 2.19 (P = 0.03)								
Total (95% CI)			**205**			**217**	**100.0%**	**-0.40 [-0.70, -0.10]**
Heterogeneity: Tau² = 0.07; Chi² = 11.82, df = 6 (P = 0.07); I² = 49%								
Test for overall effect: Z = 2.64 (P = 0.008)								
Test for subgroup differences: Chi² = 0.07, df = 1 (P = 0.79), I² = 0%								

Comunicazione, interazione sociale valutato dall'insegnante o clinico con varie scale

Study or Subgroup	Int per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/no intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.11.1 ToM								
Beeger 2015	43.99	6.77	52	40.22	9.18	45	36.2%	0.47 [0.06, 0.87]
Subtotal (95% CI)			**52**			**45**	**36.2%**	**0.47 [0.06, 0.87]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 2.27 (P = 0.02)								
1.11.2 social skills groups								
Leaf 2017	91.5	12.9	8	63.4	12.7	7	8.1%	2.06 [0.73, 3.40]
Schohl 2013	127.14	6.3	29	123.75	11.77	29	29.5%	0.35 [-0.16, 0.87]
Yoo 2014	-13.26	2.91	23	-15.13	3.51	24	26.2%	0.57 [-0.02, 1.15]
Subtotal (95% CI)			**60**			**60**	**63.8%**	**0.75 [0.06, 1.44]**
Heterogeneity: Tau² = 0.23; Chi² = 5.51, df = 2 (P = 0.06); I² = 64%								
Test for overall effect: Z = 2.13 (P = 0.03)								
Total (95% CI)			**112**			**105**	**100.0%**	**0.59 [0.18, 1.00]**
Heterogeneity: Tau² = 0.08; Chi² = 5.66, df = 3 (P = 0.13); I² = 47%								
Test for overall effect: Z = 2.82 (P = 0.005)								
Test for subgroup differences: Chi² = 0.47, df = 1 (P = 0.49), I² = 0%								

Comunicazione, interazione sociale valutato dall'adolescente con TASSK

Study or Subgroup	Int per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/no intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.12.1 social skill groups								
Laugeson 2008	19.6	1.4	17	13.3	3.8	16	18.9%	2.17 [1.29, 3.06]
Laugeson 2011	9.14	2.7	14	0.71	3.05	14	16.4%	2.84 [1.75, 3.93]
Rabin 2020	20.79	2.47	36	13.75	2.46	35	21.6%	2.82 [2.16, 3.49]
Schohl 2013	21.9	3.05	29	14.03	2.77	29	20.9%	2.67 [1.95, 3.38]
Yoo 2014	19.95	4.93	23	14.85	3.82	24	22.1%	1.14 [0.52, 1.76]
Subtotal (95% CI)			**119**			**118**	**100.0%**	**2.30 [1.58, 3.02]**
Heterogeneity: Tau² = 0.51; Chi² = 17.51, df = 4 (P = 0.002); I² = 77%								
Test for overall effect: Z = 6.25 (P < 0.00001)								
Total (95% CI)			**119**			**118**	**100.0%**	**2.30 [1.58, 3.02]**
Heterogeneity: Tau² = 0.51; Chi² = 17.51, df = 4 (P = 0.002); I² = 77%								
Test for overall effect: Z = 6.25 (P < 0.00001)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Comunicazione, interazione sociale valutato dall'adolescente con QPQ

Study or Subgroup	Inte per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/no intervento Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.13.1 social skill groups								
Laugeson 2008	3.2	2.2	17	1.1	1.3	16	28.8%	1.13 [0.38, 1.87]
Laugeson 2011	4.43	6.9	14	0.29	0.83	14	26.5%	0.82 [0.04, 1.59]
Yoo 2014	1.95	3.15	23	0.87	1.66	24	44.8%	0.42 [-0.15, 1.00]
Subtotal (95% CI)			**54**			**54**	**100.0%**	**0.73 [0.31, 1.15]**
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 2.21, df = 2 (P = 0.33); I² = 9%								
Test for overall effect: Z = 3.44 (P = 0.0006)								
Total (95% CI)			**54**			**54**	**100.0%**	**0.73 [0.31, 1.15]**
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 2.21, df = 2 (P = 0.33); I² = 9%								
Test for overall effect: Z = 3.44 (P = 0.0006)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Comunicazione, interazione sociale valutato dall'adolescente con FQS

Study or Subgroup	Int per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/ no intervento Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.14.1 scocial skill group								
Laugeson 2008	17.4	4	17	16.6	4.6	16	36.1%	0.18 [-0.50, 0.87]
Schohl 2013	82.45	15.41	29	82.65	19.45	29	63.9%	-0.01 [-0.53, 0.50]
Subtotal (95% CI)			**46**			**45**	**100.0%**	**0.06 [-0.35, 0.47]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.19, df = 1 (P = 0.66); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 0.28 (P = 0.78)								
Total (95% CI)			**46**			**45**	**100.0%**	**0.06 [-0.35, 0.47]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.19, df = 1 (P = 0.66); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 0.28 (P = 0.78)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Comunicazione, interazione sociale valutato dai genitori con SSIS

Study or Subgroup	int per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/no intervento Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.2.3 social skill groups								
Rabin 2020	81.58	15.02	36	79.78	14.63	35	100.0%	0.12 [-0.35, 0.59]
Subtotal (95% CI)			**36**			**35**	**100.0%**	**0.12 [-0.35, 0.59]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.51 (P = 0.61)								
Total (95% CI)			**36**			**35**	**100.0%**	**0.12 [-0.35, 0.59]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.51 (P = 0.61)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Comunicazione, interazione sociale valutato dagli insegnanti/clinici con SSIS

Study or Subgroup	int per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/no intervento Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.10.3 social skill groups								
Rabin 2020	76.54	15.23	36	77.94	17.08	35	100.0%	-0.09 [-0.55, 0.38]
Subtotal (95% CI)			**36**			**35**	**100.0%**	**-0.09 [-0.55, 0.38]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.36 (P = 0.72)								
Total (95% CI)			**36**			**35**	**100.0%**	**-0.09 [-0.55, 0.38]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.36 (P = 0.72)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Comunicazione, interazione sociale valutato dai genitori con HCSBS

Study or Subgroup	int per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/no intervento Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.3.3 social skill groups								
Kent 2020	3.69	6.3	21	-0.98	5.87	21	100.0%	4.67 [0.99, 8.35]
Subtotal (95% CI)			**21**			**21**	**100.0%**	**4.67 [0.99, 8.35]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 2.49 (P = 0.01)								
Total (95% CI)			**21**			**21**	**100.0%**	**4.67 [0.99, 8.35]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 2.49 (P = 0.01)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Interessi ristretti, comportamenti ripetitivi valutati dai genitori con scale diverse

Study or Subgroup	interventi comunicativi Mean	SD	Total	TAU/no intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
1.15.1 ToM / PC								
Young-Posselt 2012	-2.15	1.07	13	-2.5	1.09	12	30.1%	0.31 [-0.48, 1.10]
Subtotal (95% CI)			**13**			**12**	**30.1%**	**0.31 [-0.48, 1.10]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.78 (P = 0.44)								
1.15.2 social skills groups								
Schohl 2013	150.59	10.21	29	153.72	7.96	29	69.9%	-0.34 [-0.86, 0.18]
Subtotal (95% CI)			**29**			**29**	**69.9%**	**-0.34 [-0.86, 0.18]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 1.27 (P = 0.20)								
Total (95% CI)			**42**			**41**	**100.0%**	**-0.14 [-0.58, 0.29]**
Heterogeneity: $Chi^2 = 1.82$, df = 1 (P = 0.18); $I^2 = 45\%$								
Test for overall effect: Z = 0.64 (P = 0.52)								
Test for subgroup differences: $Chi^2 = 1.82$, df = 1 (P = 0.18), $I^2 = 45.1\%$								

Abilità adattive, valutate dai genitori con ABAS 2

Study or Subgroup	interventi comunicativi Mean	SD	Total	TAU / no intervento Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.16.1 Social skills group								
Choque Olsson 2017	390.4	58.43	117	380.8	60.84	129	83.4%	0.16 [-0.09, 0.41]
Jonsson 2018	411.6	64.75	23	386.5	63.19	27	16.6%	0.39 [-0.18, 0.95]
Subtotal (95% CI)			**140**			**156**	**100.0%**	**0.20 [-0.03, 0.43]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.52, df = 1 (P = 0.47); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 1.69 (P = 0.09)								
Total (95% CI)			**140**			**156**	**100.0%**	**0.20 [-0.03, 0.43]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.52, df = 1 (P = 0.47); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 1.69 (P = 0.09)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Abilità adattive, valutate dall'insegnante con ABAS 2

Study or Subgroup	interventi comunicativi Mean	SD	Total	TAU / no intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.17.1 social skills group								
Bauminger-Zviely 2020	57.6	1.52	36	54.96	1.61	18	31.2%	1.68 [1.02, 2.33]
Choque Olsson 2017	355	69.9	117	350.9	62.56	129	36.3%	0.06 [-0.19, 0.31]
Jonsson 2018	386.2	83.7	23	344.2	80.89	27	32.5%	0.50 [-0.06, 1.07]
Subtotal (95% CI)			**176**			**174**	**100.0%**	**0.71 [-0.19, 1.61]**
Heterogeneity: Tau² = 0.56; Chi² = 21.02, df = 2 (P < 0.0001); I² = 90%								
Test for overall effect: Z = 1.55 (P = 0.12)								
Total (95% CI)			**176**			**174**	**100.0%**	**0.71 [-0.19, 1.61]**
Heterogeneity: Tau² = 0.56; Chi² = 21.02, df = 2 (P < 0.0001); I² = 90%								
Test for overall effect: Z = 1.55 (P = 0.12)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Intenzionalità comunicativa, valutata dai genitori con scale diverse

Study or Subgroup	Int per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/no intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.18.2 social skill groups								
Koenig 2010	2.98	0.71	24	3	0.46	18	25.7%	-0.03 [-0.64, 0.58]
Lopata 2010	-63.39	8.76	18	-76.83	10.38	18	23.1%	1.37 [0.63, 2.10]
Thomeer 2012	-69.76	13.86	17	-74.53	14.5	17	24.3%	0.33 [-0.35, 1.01]
Thomeer 2016	-59.75	11.03	28	-73.86	15.58	29	26.9%	1.03 [0.47, 1.58]
Subtotal (95% CI)			**87**			**82**	**100.0%**	**0.66 [0.05, 1.28]**
Heterogeneity: Tau² = 0.29; Chi² = 11.11, df = 3 (P = 0.01); I² = 73%								
Test for overall effect: Z = 2.11 (P = 0.03)								
Total (95% CI)			**87**			**82**	**100.0%**	**0.66 [0.05, 1.28]**
Heterogeneity: Tau² = 0.29; Chi² = 11.11, df = 3 (P = 0.01); I² = 73%								
Test for overall effect: Z = 2.11 (P = 0.03)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Intenzionalità comunicativa, valutata dal clinico con SALT-TSCU

Study or Subgroup	speech generating device Mean	SD	Total	TAU/no intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.19.1 Speech generating device								
Kasari 2014	54.4	23.0642	31	35.26	17.8894	30	100.0%	0.91 [0.38, 1.44]
Subtotal (95% CI)			**31**			**30**	**100.0%**	**0.91 [0.38, 1.44]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 3.38 (P = 0.0007)								
Total (95% CI)			**31**			**30**	**100.0%**	**0.91 [0.38, 1.44]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 3.38 (P = 0.0007)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Abilità di linguaggio espressivo valutata dal clinico con SALT-TDWR

Study or Subgroup	speech generating device Mean	SD	Total	no int Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
1.20.1 speech generating device								
Kasari 2014	33.11	16.821	31	24.32	19.9515	30	100.0%	0.47 [-0.04, 0.98]
Subtotal (95% CI)			**31**			**30**	**100.0%**	**0.47 [-0.04, 0.98]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 1.81 (P = 0.07)								
Total (95% CI)			**31**			**30**	**100.0%**	**0.47 [-0.04, 0.98]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 1.81 (P = 0.07)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Abilità di linguaggio, valutata dal clinico con ADOS language and communication

Study or Subgroup	int per comunicazione Mean	SD	Total	TAU / no intervento Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.22.1 social skill groups								
Yoo 2014	8.57	2.41	23	10.46	2.17	24	100.0%	-0.81 [-1.41, -0.21]
Subtotal (95% CI)			**23**			**24**	**100.0%**	**-0.81 [-1.41, -0.21]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 2.66 (P = 0.008)								
Total (95% CI)			**23**			**24**	**100.0%**	**-0.81 [-1.41, -0.21]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 2.66 (P = 0.008)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Abilità di linguaggio, valutata dal clinico con CASL idiomatic language and communication

Study or Subgroup	Inte per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/no intervento Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.23.1 social skill group								
Lopata 2010	12.94	7.26	18	12.5	9.34	18	28.4%	0.05 [-0.60, 0.70]
Thomeer 2012	13.65	6.22	17	11.94	7.79	17	26.6%	0.24 [-0.44, 0.91]
Thomeer 2016	10.07	6.59	28	10.93	9.06	29	44.9%	-0.11 [-0.63, 0.41]
Subtotal (95% CI)			**63**			**64**	**100.0%**	**0.03 [-0.32, 0.38]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.63, df = 2 (P = 0.73); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 0.17 (P = 0.87)								
Total (95% CI)			**63**			**64**	**100.0%**	**0.03 [-0.32, 0.38]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.63, df = 2 (P = 0.73); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 0.17 (P = 0.87)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Abilità di linguaggio, valutata dal clinico con POMS-2

Study or Subgroup	int per comunicazione Mean	SD	Total	TAU / no intervento Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.21.1 social skill groups								
Parsons 2019	43.6	26.04	28	20.7	28.84	34	100.0%	0.82 [0.30, 1.34]
Subtotal (95% CI)			**28**			**34**	**100.0%**	**0.82 [0.30, 1.34]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 3.08 (P = 0.002)								
Total (95% CI)			**28**			**34**	**100.0%**	**0.82 [0.30, 1.34]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 3.08 (P = 0.002)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Funzionamento globale, valutato dal clinico con CGI-S

Study or Subgroup	Int per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/no intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.24.1 social skill groups								
Choque Olsson 2017	3.8	1.09	117	4.2	0.57	129	83.0%	-0.47 [-0.72, -0.21]
Jonsson 2018	4.1	0.92	23	4.4	0.75	27	17.0%	-0.35 [-0.92, 0.21]
Subtotal (95% CI)			**140**			**156**	**100.0%**	**-0.45 [-0.68, -0.22]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.12, df = 1 (P = 0.73); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 3.79 (P = 0.0002)								
Total (95% CI)			**140**			**156**	**100.0%**	**-0.45 [-0.68, -0.22]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.12, df = 1 (P = 0.73); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 3.79 (P = 0.0002)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Funzionamento globale, valutato dal clinico con DD-CGAS

Study or Subgroup	Int per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/no intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.25.1 social skill groups								
Jonsson 2018	60.6	8.32	23	55.7	7.33	27	65.5%	0.62 [0.05, 1.19]
White 2012	62.93	9.09	13	61.47	7.77	12	34.5%	0.17 [-0.62, 0.95]
Subtotal (95% CI)			**36**			**39**	**100.0%**	**0.46 [0.00, 0.92]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.83, df = 1 (P = 0.36); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 1.96 (P = 0.05)								
Total (95% CI)			**36**			**39**	**100.0%**	**0.46 [0.00, 0.92]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.83, df = 1 (P = 0.36); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 1.96 (P = 0.05)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Funzionamento globale, valutato dall'insegnante o dal clinico con scale diverse

Study or Subgroup	int per la comunicazione Mean	SD	Total	TAU/no intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.26.1 social skill grpups								
Freitag 2016	-1.4	4.81	76	-0.1	5.28	91	59.0%	-0.26 [-0.56, 0.05]
Leaf 2017	-6.9	8.5	8	-18.9	13.6	7	41.0%	1.01 [-0.09, 2.11]
Subtotal (95% CI)			**84**			**98**	**100.0%**	**0.26 [-0.96, 1.49]**
Heterogeneity: Tau² = 0.63; Chi² = 4.75, df = 1 (P = 0.03); I² = 79%								
Test for overall effect: Z = 0.42 (P = 0.67)								
Total (95% CI)			**84**			**98**	**100.0%**	**0.26 [-0.96, 1.49]**
Heterogeneity: Tau² = 0.63; Chi² = 4.75, df = 1 (P = 0.03); I² = 79%								
Test for overall effect: Z = 0.42 (P = 0.67)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Funzionamento globale, valutato dal clinico con CGI-I – numero di responders

Study or Subgroup	int per comunicazione Events	Total	TAU/NO intervento Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
1.27.1 social skills groups						
White 2012	6	13	3	12	100.0%	1.85 [0.59, 5.79]
Subtotal (95% CI)		**13**		**12**	**100.0%**	**1.85 [0.59, 5.79]**
Total events	6		3			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.05 (P = 0.29)						
Total (95% CI)		**13**		**12**	**100.0%**	**1.85 [0.59, 5.79]**
Total events	6		3			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.05 (P = 0.29)						
Test for subgroup differences: Not applicable						

Stress dei genitori, valutato con Parent Stress Index

Study or Subgroup	int per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/no intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.28.1 social skills groups								
Choque Olsson 2017	22.9	7.64	117	24.3	8	129	83.4%	-0.18 [-0.43, 0.07]
Jonsson 2018	20.1	8.78	23	23.4	8.8	27	16.6%	-0.37 [-0.93, 0.19]
Subtotal (95% CI)			**140**			**156**	**100.0%**	**-0.21 [-0.44, 0.02]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.37, df = 1 (P = 0.54); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 1.80 (P = 0.07)								
Total (95% CI)			**140**			**156**	**100.0%**	**-0.21 [-0.44, 0.02]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.37, df = 1 (P = 0.54); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 1.80 (P = 0.07)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Ritenzione in trattamento, misurato con il numero di persone che hanno completato il trattamento

Study or Subgroup	interventi comuncativi Events	Total	no intervento/TAU Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.29.1 PECS						
Howlin 2007	55	59	24	28	2.1%	1.09 [0.92, 1.28]
Subtotal (95% CI)		**59**		**28**	**2.1%**	**1.09 [0.92, 1.28]**
Total events	55		24			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.99 (P = 0.32)						
1.29.2 ToM						
Beeger 2010	19	20	17	20	1.4%	1.12 [0.91, 1.38]
Beeger 2015	52	53	45	48	5.5%	1.05 [0.96, 1.14]
Holopainen 2018	92	92	82	82	10.2%	1.00 [0.98, 1.02]
Vasilevska 2019	16	17	16	16	2.2%	0.94 [0.80, 1.11]
Subtotal (95% CI)		**182**		**166**	**19.3%**	**1.01 [0.96, 1.07]**
Total events	179		160			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 4.78, df = 3 (P = 0.19); I² = 37%						
Test for overall effect: Z = 0.48 (P = 0.63)						
1.29.3 ToM/PC						
Golan 2009	20	20	18	19	2.7%	1.06 [0.92, 1.22]
Hopkins 2011	15	15	24	24	4.2%	1.00 [0.90, 1.11]
Lopata 2016	18	18	18	18	4.2%	1.00 [0.90, 1.11]
Silver 2001	17	18	11	12	1.5%	1.03 [0.84, 1.26]
Thomeer 2015	22	22	22	22	5.2%	1.00 [0.92, 1.09]
Voss 2019	27	40	25	31	0.9%	0.84 [0.64, 1.10]
Williams 2012	28	29	27	31	2.5%	1.11 [0.95, 1.29]
Subtotal (95% CI)		**162**		**157**	**21.1%**	**1.01 [0.97, 1.06]**
Total events	147		145			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 4.10, df = 6 (P = 0.66); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.51 (P = 0.61)						
1.29.4 Social Skill Group						
Bauminger-Zviely 2020	36	40	18	18	3.1%	0.91 [0.80, 1.04]
Beaumont 2008	26	26	23	23	5.7%	1.00 [0.92, 1.08]
Chester 2019	30	30	15	15	4.5%	1.00 [0.91, 1.10]
Choque Olsson 2017	128	150	139	146	5.9%	0.90 [0.83, 0.97]
Dekker 2019	94	98	22	24	3.2%	1.05 [0.92, 1.19]
Kamps 2014	48	62	38	39	2.7%	0.79 [0.69, 0.92]
Koenig 2010	24	25	18	19	3.0%	1.01 [0.89, 1.16]
Kretzmann 2015	13	13	11	11	2.4%	1.00 [0.86, 1.17]
Lopata 2010	18	18	18	18	4.2%	1.00 [0.90, 1.11]
Parsons 2019	28	35	34	36	1.8%	0.85 [0.70, 1.02]
Rabin 2020	36	40	35	42	2.1%	1.08 [0.91, 1.28]
Schohl 2013	29	34	29	29	2.5%	0.86 [0.74, 1.00]
Thomeer 2012	18	18	17	17	4.0%	1.00 [0.90, 1.11]
Thomeer 2016	28	28	29	29	6.6%	1.00 [0.94, 1.07]
Vanhecke2013	28	35	29	31	1.7%	0.86 [0.71, 1.03]
White 2012	13	15	12	15	0.7%	1.08 [0.79, 1.49]
Yoo 2014	23	28	24	27	1.3%	0.92 [0.74, 1.15]
Subtotal (95% CI)		**695**		**539**	**55.3%**	**0.96 [0.92, 1.00]**
Total events	620		511			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 29.99, df = 16 (P = 0.02); I² = 47%						
Test for overall effect: Z = 1.97 (P = 0.05)						
1.29.5 speech generating device						
Kasari 2014	28	31	27	30	2.1%	1.00 [0.85, 1.18]
Subtotal (95% CI)		**31**		**30**	**2.1%**	**1.00 [0.85, 1.18]**
Total events	28		27			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.04 (P = 0.97)						
Total (95% CI)		**1129**		**920**	**100.0%**	**0.99 [0.96, 1.01]**
Total events	1029		867			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 48.65, df = 29 (P = 0.01); I² = 40%						
Test for overall effect: Z = 1.05 (P = 0.29)						
Test for subgroup differences: Chi² = 5.00, df = 4 (P = 0.29), I² = 20.1%						

Analisi di sottogruppo - Sottogruppi per età

Comunicazione, interazione sociale valutata dai genitori con SRS

-età < 12 anni - comunicazione interazione sociale, valutata dai genitori con SRS

Study or Subgroup	Int per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/no intervento Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Beeger 2015	77.94	22.65	52	86.29	19.41	45	15.7%	-8.35 [-16.72, 0.02]
Lopata 2010	73.67	11.42	18	82.53	13.77	18	15.9%	-8.86 [-17.12, -0.60]
Lopata 2016	71.28	13.11	18	71.61	12.89	18	15.5%	-0.33 [-8.82, 8.16]
Thomeer 2012	75.24	13.54	17	84.29	13.84	17	14.5%	-9.05 [-18.25, 0.15]
Thomeer 2015	79.59	13.05	22	78.81	10.87	21	17.7%	0.78 [-6.39, 7.95]
Thomeer 2016	62.21	10.16	28	76.17	11.13	29	20.6%	-13.96 [-19.49, -8.43]
Total (95% CI)			**155**			**148**	**100.0%**	**-6.82 [-11.95, -1.70]**

Heterogeneity: Tau² = 25.26; Chi² = 13.36, df = 5 (P = 0.02); I² = 63%
Test for overall effect: Z = 2.61 (P = 0.009)

-età ≥ 12 anni - comunicazione interazione sociale, valutata dai genitori con SRS

Study or Subgroup	Int per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/no intervento Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Justin 2017	49.5	3.2	8	66.4	9.1	7	32.9%	-16.90 [-24.00, -9.80]
Lopata 2016	58.22	10.65	18	60.33	9.71	18	33.8%	-2.11 [-8.77, 4.55]
Rice 2015	62.25	9.34	16	67.8	10.05	15	33.4%	-5.55 [-12.39, 1.29]
Total (95% CI)			**42**			**40**	**100.0%**	**-8.12 [-16.77, 0.53]**

Heterogeneity: Tau² = 46.20; Chi² = 9.54, df = 2 (P = 0.008); I² = 79%
Test for overall effect: Z = 1.84 (P = 0.07)

Comunicazione, interazione sociale valutata dall'insegnante o clinico con SRS

-età < 12 anni - Comunicazione, interazione sociale valutata dall'insegnante o clinico con SRS

Study or Subgroup	Int per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/no intervento Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Justin 2017	49.5	3.2	8	66.4	9.1	7	32.9%	-16.90 [-24.00, -9.80]
Lopata 2016	58.22	10.65	18	60.33	9.71	18	33.8%	-2.11 [-8.77, 4.55]
Rice 2015	62.25	9.34	16	67.8	10.05	15	33.4%	-5.55 [-12.39, 1.29]
Total (95% CI)			**42**			**40**	**100.0%**	**-8.12 [-16.77, 0.53]**

Heterogeneity: Tau² = 46.20; Chi² = 9.54, df = 2 (P = 0.008); I² = 79%
Test for overall effect: Z = 1.84 (P = 0.07)

-età ≥ 12 anni - Comunicazione, interazione sociale valutata dall'insegnante o clinico con SRS

Study or Subgroup	Int per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/no intervento Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Freitag 2016	-7	23.47	75	-1.7	24.72	86	60.1%	-5.30 [-12.75, 2.15]
Jonsson 2018	55	37	23	73.9	32.35	27	14.7%	-18.90 [-38.33, 0.53]
Schohl 2013	67.95	27.46	29	82.75	27.38	29	25.2%	-14.80 [-28.91, -0.69]
Total (95% CI)			**127**			**142**	**100.0%**	**-9.70 [-17.61, -1.78]**

Heterogeneity: Tau² = 12.68; Chi² = 2.57, df = 2 (P = 0.28); I² = 22%
Test for overall effect: Z = 2.40 (P = 0.02)

Comunicazione, interazione sociale valutata dall'insegnante o clinico con varie scale

- età < 12 anni - Comunicazione, interazione sociale valutata dall'insegnante o clinico con varie scale

Study or Subgroup	Int per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/no intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Beeger 2015	43.99	6.77	52	40.22	9.18	45	58.2%	0.47 [0.06, 0.87]
Justin 2017	91.5	12.9	8	63.4	12.7	7	41.8%	2.06 [0.73, 3.40]
Total (95% CI)			**60**			**52**	**100.0%**	**1.14 [-0.41, 2.68]**

Heterogeneity: Tau² = 1.02; Chi² = 5.06, df = 1 (P = 0.02); I² = 80%
Test for overall effect: Z = 1.44 (P = 0.15)

-età ≥ 12 anni - Comunicazione, interazione sociale valutata dall'insegnante o clinico con varie scale

Study or Subgroup	Int per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/no intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Schohl 2013	127.14	6.3	29	123.75	11.77	29	55.9%	0.35 [-0.16, 0.87]
Yoo 2014	-13.26	2.91	23	-15.13	3.51	24	44.1%	0.57 [-0.02, 1.15]
Total (95% CI)			**52**			**53**	**100.0%**	**0.45 [0.06, 0.84]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.29, df = 1 (P = 0.59); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.27 (P = 0.02)

Analisi di sottogruppo - Sottogruppi per QI

Comunicazione, interazione sociale valutata dai genitori con varie scale

-QI ≥ 70 - Comunicazione, interazione sociale valutata dai genitori con varie scale

Study or Subgroup	Int per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/No intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Beeger 2010	-38.4	17.4	19	-40	14.54	17	46.6%	0.10 [-0.56, 0.75]
Koenig 2010	2.83	0.53	24	2.77	0.56	18	53.4%	0.11 [-0.50, 0.72]
Total (95% CI)			**43**			**35**	**100.0%**	**0.10 [-0.34, 0.55]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.00, df = 1 (P = 0.98); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.45 (P = 0.65)

-qualunque QI - Comunicazione, interazione sociale valutata dai genitori con varie scale

Study or Subgroup	Int per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/no intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Williams 2012	76.05	13.06	27	72.26	11.1	27	68.5%	0.31 [-0.23, 0.85]
Young-Posselt 2012	3.31	1.18	13	2.92	1.1	12	31.5%	0.33 [-0.46, 1.12]
Total (95% CI)			**40**			**39**	**100.0%**	**0.32 [-0.13, 0.76]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.00, df = 1 (P = 0.96); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.39 (P = 0.16)

Comunicazione, interazione sociale valutata dall'insegnante o dal clinico con varie scale

-QI ≥ 70 - Comunicazione, interazione sociale valutata dall'insegnante o dal clinico con varie scale

Study or Subgroup	Int per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/No intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Beeger 2015	43.99	6.77	52	40.22	9.18	45	44.9%	0.47 [0.06, 0.87]
Justin 2017	91.5	12.9	8	63.4	12.7	7	15.3%	2.06 [0.73, 3.40]
Schohl 2013	127.14	6.3	29	123.75	11.77	29	39.8%	0.35 [-0.16, 0.87]
Total (95% CI)			**89**			**81**	**100.0%**	**0.67 [0.06, 1.28]**

Heterogeneity: Tau² = 0.17; Chi² = 5.63, df = 2 (P = 0.06); I² = 64%
Test for overall effect: Z = 2.14 (P = 0.03)

-Qualunque QI - Comunicazione, interazione sociale valutata dall'insegnante o dal clinico con varie scale

Study or Subgroup	Int per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/No intervento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Yoo 2014	-13.26	2.91	23	-15.13	3.51	24	100.0%	0.57 [-0.02, 1.15]
Total (95% CI)			**23**			**24**	**100.0%**	**0.57 [-0.02, 1.15]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.91 (P = 0.06)

Comunicazione, interazione sociale valutata dagli adolescenti con TASSK

-QI ≥ 70 - Comunicazione, interazione sociale valutata dagli adolescenti con TASSK

Study or Subgroup	Int per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/No intervento Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Laugeson 2008	19.6	1.4	17	13.3	3.8	16	29.0%	6.30 [4.32, 8.28]
Laugeson 2011	9.14	2.7	14	0.71	3.05	14	25.4%	8.43 [6.30, 10.56]
Schohl 2013	21.9	3.05	29	14.03	2.77	29	45.7%	7.87 [6.37, 9.37]
Total (95% CI)			**60**			**59**	**100.0%**	**7.56 [6.41, 8.70]**

Heterogeneity: Tau² = 0.16; Chi² = 2.36, df = 2 (P = 0.31); I² = 15%
Test for overall effect: Z = 12.93 (P < 0.00001)

-Qualunque QI - Comunicazione, interazione sociale valutata dagli adolescenti con TASSK

Study or Subgroup	Int per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/No intervento Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Yoo 2014	19.95	4.93	23	14.85	3.82	24	100.0%	5.10 [2.57, 7.63]
Total (95% CI)			**23**			**24**	**100.0%**	**5.10 [2.57, 7.63]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 3.95 (P < 0.0001)

Comunicazione, interazione sociale valutata dagli adolescenti con QPQ

- QI ≥ 70 - Comunicazione, interazione sociale valutata dagli adolescenti con QPQ

Study or Subgroup	Int per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/No intervento Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Laugeson 2008	3.2	2.2	17	1.1	1.3	16	86.8%	2.10 [0.88, 3.32]
Laugeson 2011	4.43	6.9	14	0.29	0.83	14	13.2%	4.14 [0.50, 7.78]
Total (95% CI)			**31**			**30**	**100.0%**	**2.37 [1.01, 3.73]**

Heterogeneity: Tau² = 0.16; Chi² = 1.08, df = 1 (P = 0.30); I² = 8%
Test for overall effect: Z = 3.43 (P = 0.0006)

- Qualunque QI - Comunicazione, interazione sociale valutata dagli adolescenti con QPQ

Study or Subgroup	Int per comunicazione Mean	SD	Total	TAU/No intervento Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Yoo 2014	1.95	3.15	23	0.87	1.66	24	100.0%	1.08 [-0.37, 2.53]
Total (95% CI)			**23**			**24**	**100.0%**	**1.08 [-0.37, 2.53]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.46 (P = 0.14)

Report analisi economica

1. METODI

1.1 Literature Review

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura al fine di individuare gli studi che avessero ad oggetto analisi economiche relative al consumo di risorse in termini di tipologia di professionisti che erogano le terapie psicosociali, durata media delle sessioni, perdita di produttività da parte del paziente/caregiver per la gestione dei sintomi propri dello spettro autistico (ASD), nonché studi riguardanti analisi di costo-efficacia sulla medesima categoria di trattamenti pasicosociali.

La revisione è stata condotta prendendo in considerazione database scientifici al fine di raccogliere le prove necessarie per condurre la valutazione corrente. L'elenco dei database utilizzati è riportato di seguito:

- PubMed;
- MedLine;
- Embase;
- PsycINFO.

I dati estrapolati da tale revisione della letteratura sono stati utilizzati per informare un'analisi economica per la stima delle risorse mediamente assorbite su base annuale da un bambino/adolescente con diagnosi di ASD.

1.2 Activity Based Costing Analysis

L'analisi economica è stata condotta secondo le metodiche dell'Activity Based Costing (ABC). Tale strumento per la determinazione dell'assorbimento delle risorse e la successiva valutazione del costo pieno dell'intervento oggetto dell'analisi si compone di tre fasi:

1. *Identificazione delle risorse*, in cui sono identificate le risorse necessarie all'erogazione delle terapie farmacologiche in esame, distinguendo ruoli e tempistiche in ciascuna fase nonché i segmenti in cui è scomponibile il processo, permettendo di associare il costo relativo a ciascuna operazione effettuata, o unità di materiale utilizzata, e consentendo di calcolare il costo pieno di tali sub-attività;
2. *Misurazione dei costi*, in cui, identificate le risorse necessarie all'erogazione dei trattamenti considerati, ne è effettuata la misurazione in termini di costo facendo riferimento a fonti quali: Tariffario DRG, Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali, letteratura scientifica, etc…
3. *Valorizzazione dei risultati*: i valori monetari sono attribuiti ai rispettivi driver di costo, permettendo di determinare il valore pieno di ciascuna azione realizzata e del processo di erogazione nel suo complesso [1].

L'analisi economica considera tre macrocategorie di assorbimento risorse legate all'erogazione delle terapie oggetto di analisi:

- costi diretti relativi al training per la formazione dei professionisti (Tabella 1);
- costi diretti relativi all'erogazione della terapia da parte dei professionisti o caregiver precedentemente formati (Tabella 2):
    - include anche le sessioni erogate dal clinico/operatore presso il domicilio del paziente;
    - si assume un'ora aggiuntiva di impegno per il clinico/operatore per ogni sessione erogata presso il domicilio del paziente
    - si assume che solo il 50% delle ore relative alle sessioni svolte a casa dai genitori con e senza la presenza del clinico/operatore siano valorizzate;
- costi indiretti relativi alle perdite di produttività del caregiver per il tempo destinato all'erogazione della terapia (Tabella 3).

I risultati sono, dunque, espressi in termini di costo pieno mensile degli interventi psicoattitudinali oggetto di analisi. Nel presente studio è stata altresì condotta un'analisi univariata al fine di determinare i parametri la cui variazione determina lo scostamento maggiore rispetto ai risultati inizialmente ottenuti.

2. RISULTATI

2.1 Literature Review

La strategia di ricerca ha individuato 84 record. Di questi studi, 28 sono stati esclusi sulla base del titolo e dell'abstract. e 56 studi sono stati inclusi. Dalla lettura del full text sono stati esclusi ulteriori 27 articoli e 29 studi sono stati inclusi [4-17][19-33]. Sono stati inoltre reperiti 8 studio aggiuntivi mediante ricerca in letteratura grigia [18][34-40]. Il processo di selezione è riportato in Figura 1.

Figura 1 - *Processo di selezione degli studi*

2.2 Analisi economica

2.2.1 Training professionale

Per la determinazione dei costi diretti relativi al dei professionisti atta all'erogazione degli

approcci psicosociali qui considerati si è fatto ricorso al report annuale dell'*Agenzia per la Rappresentanza Negoziale nelle Pubbliche Amministrazioni* (ARAN) relativo alle retribuzioni medie pro-capite nella pubblica amministrazione e nel settore privato [2] da cui si è reperito il costo unitario orario per professionista sanitario che interviene nella formazione delle figure direttamente coinvolte nell'erogazione. In particolare, dal momento che si è evidenziata una significativa eterogeneità delle figure coinvolte nella formazione, è stato associato un costo medio orario alle figure degli psicoterapeuti, pedagoghi (al netto di specifici riferimenti a figure cliniche) psicologi ed infermieri basando tale assunzione sul costo orario da rapporto ARAN pressoché sovrapponibile per tali figure e pari in media a €14,30. Il costo medio orario delle figure mediche, non coinvolte nella fase di training ma nelle fasi successive ti erogazione delle terapie considerato nella presente valutazione economica è invece pari a €44,90. Tale costo così determinato è stato pesato per il tempo destinato da ciascuna figura alle sessioni di training (Tabella 1).

Tabella 1 – *Costo/minuto staff, n° sessioni, minuti/sessione di training per terapia*

	AAC	PECS	SGD	SLT	VBI	SSt	ToM	CSC	HC	SSc	SSG	ICoT
Costo orario staff	€ 0,24	€ 0,24	€ 0,24	€ 0,24	€ -	€ 0,24	€ -	€ 0,24	€ -	€ -	€ 0,24	€ -
N° Sessioni	20	2	0	75	0	2	0	2	0	0	6,33	0
N° persone in staff	1	2	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0
Minuti/sessione	120	90	0	120	0	60	0	60	0	0	135	0
Costo Totale training	**€ 571,94**	**€ 85,79**	**€ -**	**€ 2.144,79**	**€ -**	**€ 28,60**	**€ -**	**€ 28,60**	**€ -**	**€ -**	**€ 181,02**	**€ -**

Le tempistiche del training, in termini di sessioni, numero e tipologia delle figure professionali coinvolte, nonché della durata media di ciascuna sessione, sono stati determinati, così come per la fase di erogazione della terapia (Paragrafo 2.1.2) mediante individuazione di studi reperiti dalla letteratura scientifica [4-40]. Da tali studi è stato tratto, per ciascun trattamento, un profilo medio di erogazione (Allegato 1) a cui si è fatto riferimento per la stima dei costi. Per la fase del training, il trattamento SSt, insieme con il CSC, è quello associato al livello di assorbimento risorse più basso tra quelli considerati e pari a €28,60, mentre l'SLT è la strategia con il costo di training più alto e pari a €2.144,79.

2.1.2 Erogazione delle terapie

Al fine di valorizzare l'assorbimento di risorse associato all'erogazione delle terapie oggetto di analisi da parte dei professionisti formati nella fase del training, è stato fatto riferimento al profilo medio di somministrazione ottenuto per ciascuna alternativa terapeutica facendo ricorso ai trial clinici randomizzati (*randomized controlled trial – RCT*) reperiti nella letteratura scientifica (Allegato 1).

Come è possibile evincere dalle Tabelle 2a e 2b, il trattamento associato al costo di erogazione maggiore risulta essere il trattamento basato sull'utilizzo del *social skill group*

(SSG) con un costo per sessione pari a €445,62, mentre il trattamento più modesto in termini di impatto sulle risorse è il l'SSc, con un costo per sessione pari a €4,77 (Tabella 2b), al netto dei trattamenti AAC, SLT e HC per cui non è previsto un costo di erogazione. L'elevato costo associato ad alcuni trattamenti psicosociali, come ad esempio l'SGD è dovuto all'elevata frequenza delle sessioni di cui si compone il trattamento o al significativo numero di figure professionali che intervengono durante le sessioni: ad esempio nell'SSG in ciascuna sessione intervengono in media 13,5 operatori e circa 2 clinici. Tuttavia, un importante elemento da considerare quando si valutano i costi di erogazione dei trattamenti psicosociali qui analizzati è il fatto che in alcuni di questi trattamenti i team di operatori e clinici intervengono su più pazienti contemporaneamente: a fronte, dunque, di un costo elevato da parte della struttura sanitaria che eroga la terapia, si garantisce un'offerta di assistenza che è tanto più efficace, in termini di sostenibilità economica, quanto maggiore è il numero di pazienti trattabili in ciascuna sessione tenuta dal team di lavoro. Tale aspetto deve però anche essere bilanciato con la necessità di individuare un numero di pazienti a cui sottoporre la terapia congruo alle necessità assistenziali di ciascuno di essi.

Ulteriore importante aspetto da considerare è che per la stima dell'assorbimento risorse dei professionisti sanitari che erogano la terapia all'interno della struttura assistenziale in cui già operano è più lecito parlare di *costo-opportunità*, dal momento che la spesa associata alle terapie psicosociali rientra già tra le voci di costo della struttura erogante. È dunque corretto affermare che alcune delle terapie qui considerate siano associate ad un significativo costo di erogazione, ma è anche importante considerare che tali costi rientrano comunque tra quelli già sostenuti dalla struttura erogante.

Tabella 2a – *Costo orario professionisti, n° sessioni/settimana, n° ore/settimana, costo totale/settimana, costo/sessione dei trattamenti oggetto di analisi*

		AAC		PECS		SGD		SLT		VBI		SSt	
	Costo/ ora	N° ope.	Ore /sett.	N° ope.	Ore/sett.	N° ope.	Ore/ sett.	N° ope.	Ore/ sett.	N° ope.	Ore/ sett.	N° ope.	Ore/ sett.
Medico	€ 44,90	0,00	0,00	-	-	1,00	2,00	0,00	0,00	1,00	2,00	1,00	0,25
Staff	€ 14,30	1,00	0,00	2,00	6,00	2,00	2,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,25
COSTO TOTALE (settimana)			**€ -**		**€171,58**		**€147,00**		**€ -**		**€ 89,80**		**€ 11,23**
N° session (settimana)			0,00		6,00		2,00		0,00		2,00		1,00
COSTO TOTALE (per sessione)			**€ -**		**€28,60**		**€73,50**		**€ -**		**€ 44,90**		**€ 11,23**

ope: operatori

Tabella 2b – *Costo orario professionisti, n° sessioni/settimana, n° ore/settimana, costo totale/settimana, costo/sessione dei trattamenti oggetto di analisi (continua)*

(continua)		ToM		CSC		HC		SSc		SSG		ICoT	
	Costo/ora	N° ope.	Ore/sett.	N° ope.	Ore/sett.	N° ope.	Ore/sett.	N° ope.	Ore/sett.	N° ope.	Ore/sett.	N° ope.	Ore/sett.
Medico	€ 44,90	-	-	1	0,25	0	0	0	0	2,2	4,30	1	4,2
Staff	€ 14,30	3	8	0	0,25	0	0	4	0,25	13,5	4,30	1	4,2
COSTO TOTALE (settimana)			**€ 343,17**		**€ 11,23**		**€ -**		**€ 14,30**		**€ 1.261,11**		**€ 246,27**
N° session (settimana)			8		1		0		3		2,83		3,20
COSTO TOTALE (per sessione)			**€ 42,90**		**€ 11,23**		**€ -**		**€ 4,77**		**€ 445,62**		**€ 76,96**

ope: operatori

2.2.1 Costi indiretti

L'analisi ha inoltre preso in considerazione la perdita di produttività in cui incorrono i caregiver dei pazienti per rendere possibile l'erogazione della terapia. Per la realizzazione di tale analisi si è assunto che i caregiver dei pazienti avessero un tasso di occupazione pari al 100%.

Tabella 3 – *Guadagno orario per classe lavorativa e distribuzione caregiver tra le classi lavorative*

CLASSE LAVORATIVA	GUADAGNO ANNUALE [3]	GUADAGNO ORARIO*	% di caregiver di ciascuna classe lavorativa [3]
Dirigenti	€ 101.096,00	**€ 48,60**	1,30%
Manager (livello intermedio)	€ 54.136,00	**€ 26,03**	4,40%
Impiegato	€ 30.770,00	**€ 14,79**	36,00%
Lavoratore/Apprendista	€ 24.780,00	**€ 11,91**	58,30%

(*) È stata considerata una media di 40 ore lavorative settimanali

Si è altresì assunto che il gruppo di caregiver fosse distribuito, in termini di tipologia di impiego, sulla base dei dati reperiti nel report *Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019* [3] in cui è indicata la percentuale di lavoratori afferenti a quattro macroclassi di impiego, a cui corrispondono altrettante macroclassi remunerative (Tabella 3):

- dirigenti;
- manager di livello intermedio;
- impiegati;
- lavoratori/apprendisti.

Tale distribuzione è stata utilizzata per pesare la perdita di produttività oraria media dei

caregiver considerando le macroclassi retributive riportate in Tabella 3.
Per la determinazione dei costi indiretti determinati dalla perdita di produttività dei caregiver, è stato necessario realizzare le seguenti assunzioni:

- indipendentemente dalla categoria di impiego, il numero di ore settimanali lavorative considerato è pari a 40;
- a seconda del trattamento diagnostico considerato, il numero di ore lavorative perse da parte del caregiver è basato sul numero di ore totale di erogazione della terapia pesato per la percentuale di trial in cui era prevista la presenza del caregiver durante le sessioni di terapia per ciascun trattamento considerato;
- tenendo conto che, per ciascuna strategia in cui il setting di erogazione è diverso dal domicilio, è necessario che il caregiver accompagni il paziente presso la struttura sanitaria: per tale ragione è stata assunta una perdita di produttività ulteriore pari ad un'ora per ogni sessione di terapia;
- si è assunto per la determinazione dei risultati del base-case che la totalità dei caregiver non sia beneficiario di Legge 104/1992.

Tabella 4 – *Perdita di produttività totale in termini di ore e di assorbimento di risorse mensile per tipologia di trattamento*

Trattamento	Perdita di produttività (ore/mese)	Perdita di produttività (costo/mese)
AAC	0	€ -
PECS	24	€ 337,16
SGD	8,67	€ 121,80
SLT	0	€ -
VBI	8,8	€ 123,62
SSt	6,2	€ 87,10
ToM	66,91	€ 939,96
CSC	6,67	€ 93,70
HC	0	€ -
SSc	12	€ 168,58
SSG	59,38	€ 834,18
ICoT	27,59	€ 387,59

Sulla base delle assunzioni sopraelencate e le ore mensili di produttività perse riportate in Tabella 3, è stata determinata una perdita di produttività media associata all'erogazione di ciascuno dei trattamenti psicosociali considerati (Tabella 4). Come è possibile constatare dai dati ottenuti, la ToM risulta essere il trattamento associato al più alto impatto sui costi indiretti con una perdita di produttività stimata pari a €939,96 mentre l'SSt, al netto dell'HC e dell'SLT, che comportano perdite di produttività pari a zero, è il trattamento che comporta la perdita di produttività più modesta e pari a €87,10.

2.1.3 Assorbimento di risorse mensile

Dall'analisi di tutti i parametri considerati nello studio, nonché del costo unitario di ciascuno di essi, è stato possibile determinare il costo pieno di gestione mediante terapie psicosociali per la gestione di un bambino/adolescente con diagnosi di ASD. Il trattamento associato al più alto assorbimento di risorse è il l'SSG, con un costo mensile di €6.059,65, mentre la terapia associata al consumo di risorse minore è quella basata sull'SSt, con un costo mensile pari a € 160,60 (Tabella 5).

Tabella 5 – *Costo totale mensile per trattamento psicosociale*

Trattament	Costo di	Costo professionisti	Perdita di produttività	COSTI
AAC	€ 571,94	€ -	€ -	**€ 571,94**
PECS	€ 85,79	€ 686,33	€ 337,16	**€ 1.109,28**
SGD	€ -	€ 587,98	€ 121,80	**€ 709,78**
SLT	€ 2.144,79	€ -	€ -	**€ 2.144,79**
VBI	€ -	€ 359,20	€ 123,62	**€ 482,83**
SSt	€ 28,60	€ 44,90	€ 87,10	**€ 160,60**
ToM	€ -	€ 1.372,67	€ 939,96	**€ 2.312,63**
CSC	€ 28,60	€ 44,90	€ 93,70	**€ 167,20**
HC	€ -	€ -	€ -	**€ -**
SSc	€ -	€ 57,19	€ 168,58	**€ 225,77**
SSG	€ 181,02	€ 5.044,45	€ 834,18	**€ 6.059,65**
ICoT	€ -	€ 985,07	€ 387,59	**€ 1.372,66**

Il costo medio di gestione mensile, considerando un tasso di ricorso a ciascuna strategia di trattamento pari all'8,33% è pari a €1.276,43.

2.1.4 Analisi di sensitività univariata

2.1.4.1 Augmentative and alternative communication

Come è possibile osservare in Figura 1, il parametro la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di minuti associato alle sessioni di training a cui i professionisti sanitari si sottopongono: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €714,93; al contrario, una riduzione nella durata delle sessioni di training comporta una riduzione del costo medio di erogazione della terapia pari a €428,96.

Figura 1 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – AAC*

2.1.4.2 Picture exchange communication system

Come è possibile osservare in Figura 2, il parametro la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di componenti dello staff tra gli operatori che intervengono durante ciascuna sessione: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €1.280,86; al contrario, una riduzione nel numero di tali operatori, comporta una riduzione del costo medio di gestione del paziente pari a €937,70.

Figura 2 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – PECS*

Il numero di ore produttive perse da parte del caregiver rientra anch'esso tra i parametri la cui variazione impatta significativamente sui risultati ottenuti nello scenario base: un aumento di tale parametro determina un aumento del costo a €1.193,57, mentre una riduzione di tale numero di ore perse implica una più modesta contrazione di risorse assorbite per un costo pari a €1.024,99.

2.1.4.3 Speech-generating device

Come è possibile osservare in Figura 3, il parametro la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di sessioni settimanali dedicate dai clinici all'erogazione della terapia: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €799,58; al contrario, una riduzione nel numero di sessioni settimanali, comporta una riduzione del costo medio di gestione del paziente pari a €619,98.

Figura 3 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – SGD*

Il numero figure cliniche che intervengono in ciascuna sessione rientra anch'esso tra i parametri la cui variazione significativamente impatta sui risultati ottenuti nello scenario base: un aumento del valore assoluto di tale parametro determina infatti un aumento del costo a €799,58, mentre una sua riduzione implica una più modesta contrazione di risorse assorbite per un costo pari a €619,98.

2.1.4.4 Sign language training

Come è possibile osservare in Figura 4, il parametro la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di sessioni per il numero di operatori coinvolti nella fase di training alla terapia: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €2.680,99; al contrario, una riduzione di tale parametro comporta una riduzione del costo medio di gestione del paziente pari a €1.608,59.

Figura 4 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – SLT*

2.1.4.5 Verbal Behavior Intervention

Come è mostrato in Figura 5, il parametro la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di sessioni settimanali in cui interviene personale medico: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €575,63; al contrario, una riduzione nel valore assoluto di tale parametro comporta una riduzione del costo medio di gestione del paziente pari a €393,03.

Figura 5 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – VBI*

Il numero di ore mensili di produttività parse da parte del caregiver rientra anch'esso tra i parametri la cui variazione significativamente impatta sui risultati ottenuti nello scenario base: un aumento di tale parametro determina un aumento del costo a €513,73, mentre

una sua riduzione implica una più modesta contrazione di risorse assorbite per un costo pari a €451,92.

2.1.4.6 Social stories

Come si evince dalla Figura 6, il parametro la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di ore di produttività perse da parte del caregiver per rendere possibile l'erogazione della terapia: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €182,37; al contrario, una sua riduzione comporta una riduzione del costo medio di gestione del paziente pari a €138,82.

Figura 6 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – SSt*

La durata delle sessioni di training alla terapia rientra anch'essa tra i parametri la cui variazione significativamente impatta sui risultati ottenuti nello scenario base: un aumento di tale parametro determina un aumento del costo a €167,75, mentre una sua riduzione implica una più modesta contrazione di risorse assorbite per un costo pari a €153,45.

2.1.4.7 Theory of mind

Come è possibile osservare in Figura 7, il parametro la cui variazione influenza maggiormente i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di sessioni settimanali in cui interviene personale non medico: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €2.655,79; al contrario, una riduzione nel valore assoluto di tale parametro comporta una riduzione del costo medio di gestione del paziente fino a €1.969,46.

Figura 7 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – ToM*

Il numero di ore di produttività perse da parte del caregiver per rendere possibile l'erogazione della terapia rientra anch'esso tra i parametri la cui variazione significativamente impatta sui risultati ottenuti nello scenario base: un aumento nel numero di ore determina un aumento del costo a €2.547,62, mentre una riduzione nella perdita di produttività del caregiver implica una più modesta contrazione di risorse assorbite per un costo pari a €2.077,64.

2.1.4.8 Comic Strip conversation

Come è possibile osservare in Figura 8, il parametro la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di ore di produttività perse da parte del caregiver: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €190,62; al contrario, una sua riduzione comporta una riduzione del costo medio di gestione del paziente pari a €143,77.

Figura 8 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – CSC*

Il numero di sessioni settimanali in cui interviene personale medico rientra anch'esso tra i parametri la cui variazione significativamente impatta sui risultati ottenuti nello scenario base: un aumento di tale variabile determina un aumento del costo a €178,42, mentre una sua riduzione implica una più modesta contrazione di risorse assorbite per un costo pari a €155,97.

2.1.4.9 Social scripts

Come è possibile osservare in Figura 9, il parametro la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di ore di produttività perse da parte del caregiver per rendere possibile l'erogazione della terapia: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €267,92; al contrario, una riduzione di tale valore assoluto comporta una riduzione del costo medio di gestione del paziente pari a €183,63.

Figura 9 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – SSc*

Il numero di sessioni settimanali in cui interviene personale non medico rientra anch'esso tra i parametri la cui variazione significativamente impatta sui risultati ottenuti nello scenario base: un aumento di tale variabile determina un aumento del costo a €240,07, mentre una sua riduzione implica una più modesta contrazione di risorse assorbite per un costo pari a €211,47.

2.1.4.10 Social Skill groups

Come è possibile osservare in Figura 10, il parametro la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di sessioni settimanali in cui è coinvolto personale non medico: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €6.892,15; al contrario, una sua riduzione comporta una riduzione del costo medio di gestione del paziente pari a €5.227,16.

Figura 10 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – SSG*

Il numero di sessioni in cui intervengono figure mediche rientra anch'esso tra i parametri la cui variazione significativamente impatta sui risultati ottenuti nello scenario base: un aumento nel consumo di tale parametro determina un aumento del costo a €6.488,27, mentre una sua riduzione implica una più modesta contrazione di risorse assorbite per un costo pari a €5.631,03.

2.1.4.11 Intervention with computer and other technologies (Theory of Mind -ToM)

Come è possibile osservare in Figura 11, il parametro la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di sessioni settimanali in cui è coinvolto personale medico: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €1.559,45; al contrario, una sua riduzione comporta una riduzione del costo medio di gestione del paziente fino a €1.185,88.

Figura 11 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA) – ICoT*

Il numero di ore di produttività perse da parte del caregiver per consentire l'erogazione della terapia rientra anch'esso tra i parametri la cui variazione significativamente impatta sui risultati ottenuti nello scenario base: un aumento di tale variabile determina un aumento del costo a €1.469,56, mentre una sua riduzione implica una più modesta contrazione di risorse assorbite per un costo fino a €1.275,76.

3. CONCLUSIONI

La presente analisi ha cercato di determinare, a livello più alto di accuratezza, mediante la realizzazione di una analisi della letteratura disponibile e la conduzione di un'analisi economica, i costi associati all'erogazione di alcune terapie psicosociali per la gestione dei bambini/adolescenti con ASD. Da tale analisi è emerso che l'assorbimento di risorse mensile medio è pari a €1.276,43 per tutte le strategie terapeutiche. In particolare, la terapia basata sull'assorbimento di risorse più alto è risultata quella basata sull'utilizzo dei *social skill group* €6.059,65), mentre l'alternativa basata sull'utilizzo delle *social stories* comporta il costo mensile più basso e pari a €160,60. Dal punto di vista della perdita di produttività da parte del caregiver, è il ricorso alla *theory of mind* che implica l'assorbimento di risorse più elevato €939,96), mentre le *social stories* è associato al minor costo pari a €87,10.

I dati impiegati per la stima dell'assorbimento delle risorse associate all'impiego delle strategie psicosociali analizzate derivano da trial clinici in cui le alternative sono state studiate in campioni di bambini/adolescenti con ASD, in mancanza di trial clinico, reperiti in letteratura grigia. Al fine di irrobustire ulteriormente i risultati ottenuti, è stata condotta su tali parametri un'analisi di sensitività univariata, per individuare le variabili la cui variazione comporta una significativa variazione dei valori medi stimati.
La più importante criticità nella corretta determinazione dei costi associati all'erogazione di tali terapie consiste nell'elevata variabilità riscontrata in letteratura relativa al metodo di gestione del paziente, all'identificazione dei professionisti coinvolti nel processo di cura nonché alla durata e alla frequenza di trattamento e alla percentuale di sessioni erogate presso la clinica o presso il domicilio del paziente. Per ogni trattamento esistono, infatti, linee guida generiche per la corretta erogazione degli stessi che vengono applicate in maniera differente da ciascuna struttura sulla base sia della disponibilità di risorse (in termini di personale coinvolto, spazi, ecc…) sia del grado di gravità della condizione che caratterizza il campione coinvolto. Tale variabilità determina un elevato grado di incertezza riguardo i costi associati ai trattamenti: tale scenario rende dunque auspicabile sia la realizzazione di studi più accurati che colmino le lacune riscontrate in letteratura sia la determinazione di linee guida più precise che consentano di applicare i trattamenti nelle varie strutture con un grado inferiore di variabilità.

BIBLIOGRAFIA

1. Ruggeri M, Basile M, Armuzzi A, Cicchetti A. Activity-based costing and budget analysis of vedolizumab versus conventional treatments in ulcerative colitis and Crohn's disease: Analisi Organizzativa e di Budget Dell'introduzione di Vedolizumab Vs Terapie Tradizionali in Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn. *Global & Regional Health Technology Assessment*. 4 agosto 2017;4(1):88–99
2. Agenzia per la Rappresentanza Negoziale nelle Pubbliche Amministrazioni; Retribuzioni Medie Pro-Capite nella Pubblica Amministrazione e nel Settore Privato – Disponibile a: https://www.aranagenzia.it/statistiche-e-pubblicazioni/dati-statistici.html;
3. Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019: L'analisi del mercato retributivo Italiano – dati aggiornati al secondo semestre 2018 – Disponibile a: https://www.jobpricing.it/blog/project/salary-outlook-2019-prima-edizione/;
4. Howlin P, Gordon RK, Pasco G, Wade A, Charman T. The effectiveness of Picture Exchange Communication System (PECS) training for teachers of children with autism: a pragmatic, group randomised controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2007 May;48(5):473-81
5. Van Hecke AV, Stevens S, Carson AM, Karst JS, Dolan B, Schohl K, McKindles RJ,

Remmel R, Brockman S. Measuring the plasticity of social approach: a randomized controlled trial of the effects of the PEERS intervention on EEG asymmetry in adolescents with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2015 Feb;45(2):316-35

6. White SW, Ollendick T, Albano AM, Oswald D, Johnson C, Southam-Gerow MA, Kim I, Scahill L. Randomized controlled trial: Multimodal Anxiety and Social Skill Intervention for adolescents with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2013 Feb;43(2):382-94
7. Yoo HJ, Bahn G, Cho IH, Kim EK, Kim JH, Min JW, Lee WH, Seo JS, Jun SS, Bong G, Cho S, Shin MS, Kim BN, Kim JW, Park S, Laugeson EA. A randomized controlled trial of the Korean version of the PEERS(®) parent-assisted social skills training program for teens with ASD. *Autism Res*. 2014 Feb;7(1):145-61
8. Laugeson EA, Frankel F, Gantman A, Dillon AR, Mogil C. Evidence-based social skills training for adolescents with autism spectrum disorders: the UCLA PEERS program. *J Autism Dev Disord*. 2012 Jun;42(6):1025-36
9. Schohl KA, Van Hecke AV, Carson AM, Dolan B, Karst J, Stevens S. A replication and extension of the PEERS intervention: examining effects on social skills and social anxiety in adolescents with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2014 Mar;44(3):532-45
10. Kretzmann M, Shih W, Kasari C. Improving peer engagement of children with autism on the school playground: a randomized controlled trial. *Behav Ther*. 2015 Jan;46(1):20-8
11. Kasari C, Kaiser A, Goods K, Nietfeld J, Mathy P, Landa R, Murphy S, Almirall D. Communication interventions for minimally verbal children with autism: a sequential multiple assignment randomized trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014 Jun;53(6):635-46
12. Chester M, Richdale AL, McGillivray J. Group-Based Social Skills Training with Play for Children on the Autism Spectrum. *J Autism Dev Disord*. 2019 Jun;49(6):2231-2242
13. Dekker V, Nauta MH, Timmerman ME, Mulder EJ, van der Veen-Mulders L, van den Hoofdakker BJ, van Warners S, Vet LJJ, Hoekstra PJ, de Bildt A. Social skills group training in children with autism spectrum disorder: a randomized controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2019 Mar;28(3):415-424
14. Leaf JB, Leaf JA, Milne C, Taubman M, Oppenheim-Leaf M, Torres N, Townley-Cochran D, Leaf R, McEachin J, Yoder P; Autism Partnership Foundation. An Evaluation of a Behaviorally Based Social Skills Group for Individuals Diagnosed with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2017 Feb;47(2):243-259
15. Kamps D, Thiemann-Bourque K, Heitzman-Powell L, Schwartz I, Rosenberg N, Mason R, Cox S. A comprehensive peer network intervention to improve social communication of children with autism spectrum disorders: a randomized trial in kindergarten and first grade. *J Autism Dev Disord*. 2015 Jun;45(6):1809-24
16. Koenig K, White SW, Pachler M, Lau M, Lewis M, Klin A, Scahill L. Promoting social

skill development in children with pervasive developmental disorders: a feasibility and efficacy study. *J Autism Dev Disord*. 2010 Oct;40(10):1209-18

17. Beaumont R, Sofronoff K. A multi-component social skills intervention for children with Asperger syndrome: the Junior Detective Training Program. *J Child Psychol Psychiatry*. 2008 Jul;49(7):743-53. Erratum in: J Child Psychol Psychiatry. 2008 Aug;49(8):895
18. Choque Olsson N, Flygare O, Coco C, Görling A, Råde A, Chen Q, Lindstedt K, Berggren S, Serlachius E, Jonsson U, Tammimies K, Kjellin L, Bölte S. Social Skills Training for Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017 Jul;56(7):585-592
19. Thomeer ML, Lopata C, Volker MA, Toomey JA, Lee GK, Smerbeck AM, *et al.* Randomized Clinical Trial Replication of a Psychosocial Treatment for Children with High-Functioning Autism Spectrum Disorders. *Psychology in the Schools*. 2012;49(10):942–54
20. Thomeer ML, Lopata C, Donnelly JP, Booth A, Shanahan A, Federiconi V, McDonald CA, Rodgers JD. Community Effectiveness RCT of a Comprehensive Psychosocial Treatment for High-Functioning Children With ASD. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2019;48(sup1):S119-S130
21. Freitag CM, Jensen K, Elsuni L, Sachse M, Herpertz-Dahlmann B, Schulte-Rüther M, Hänig S, von Gontard A, Poustka L, Schad-Hansjosten T, Wenzl C, Sinzig J, Taurines R, Geißler J, Kieser M, Cholemkery H. Group-based cognitive behavioural psychotherapy for children and adolescents with ASD: the randomized, multicentre, controlled SOSTA-net trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016 May;57(5):596-605
22. Jonsson U, Olsson NC, Coco C, Görling A, Flygare O, Råde A, Chen Q, Berggren S, Tammimies K, Bölte S. Long-term social skills group training for children and adolescents with autism spectrum disorder: a randomized controlled trial. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2019 Feb;28(2):189-201.
23. Begeer S, Howlin P, Hoddenbach E, Clauser C, Lindauer R, Clifford P, Gevers C, Boer F, Koot HM. Effects and Moderators of a Short Theory of Mind Intervention for Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Autism Res*. 2015 Dec;8(6):738-48
24. Holopainen A, de Veld DMJ, Hoddenbach E, Begeer S. Does Theory of Mind Training Enhance Empathy in Autism? J Autism Dev Disord. 2019 Oct;49(10):3965-3972.
25. Golan O, Ashwin E, Granader Y, McClintock S, Day K, Leggett V, Baron-Cohen S. Enhancing emotion recognition in children with autism spectrum conditions: an intervention using animated vehicles with real emotional faces. *J Autism Dev Disord*. 2010 Mar;40(3):269-79
26. Silver M, Oakes P. Evaluation of a new computer intervention to teach people with autism or Asperger syndrome to recognize and predict emotions in others. *Autism*. 2001 Sep;5(3):299-316

27. Hopkins IM, Gower MW, Perez TA, Smith DS, Amthor FR, Wimsatt FC, Biasini FJ. Avatar assistant: improving social skills in students with an ASD through a computer-based intervention. *J Autism Dev Disord*. 2011 Nov;41(11):1543-55
28. Voss C, Schwartz J, Daniels J, Kline A, Haber N, Washington P, Tariq Q, Robinson TN, Desai M, Phillips JM, Feinstein C, Winograd T, Wall DP. Effect of Wearable Digital Intervention for Improving Socialization in Children With Autism Spectrum Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2019 May 1;173(5):446-454
29. Lopata C, Thomeer ML, Rodgers JD, Donnelly JP, McDonald CA. RCT of mind reading as a component of a psychosocial treatment for high-functioning children with ASD. *Research in Autism Spectrum Disorders*. gennaio 2016;21:25–36
30. Williams BT, Gray KM, Tonge BJ. Teaching emotion recognition skills to young children with autism: a randomised controlled trial of an emotion training programme. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012 Dec;53(12):1268-76
31. Young RL, Posselt M. Using the transporters DVD as a learning tool for children with Autism Spectrum Disorders (ASD). *J Autism Dev Disord*. 2012 Jun;42(6):984-91
32. Rice LM, Wall CA, Fogel A, Shic F. Computer-Assisted Face Processing Instruction Improves Emotion Recognition, Mentalizing, and Social Skills in Students with ASD. *J Autism Dev Disord*. 2015 Jul;45(7):2176-86
33. Thomeer ML, Smith RA, Lopata C, Volker MA, Lipinski AM, Rodgers JD, McDonald CA, Lee GK. Randomized Controlled Trial of Mind Reading and In Vivo Rehearsal for High-Functioning Children with ASD. *J Autism Dev Disord*. 2015 Jul;45(7):2115-27
34. Gray, C. (1994). Comic strip conversations. Arlington, TX: Future Horizons;
35. Hutchins, T. L., & Prelock, P. A. (2006, February). Using social stories and comic strip conversations to promote socially valid outcomes for children with autism. In Seminars in Speech and Language (Vol. 27, No. 01, pp. 047-059). Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA;
36. Ahmed-Husain S, Dunsmuir S. An evaluation of the effectiveness of Comic Strip Conversations in promoting the inclusion of young people with autism spectrum disorder in secondary schools. *International Journal of Developmental Disabilities*. 1 aprile 2014;60(2):89–108
37. Lebel T, Olshtain E, Weiss PL. Teaching teachers about augmentative and alternative communication: Opportunities and challenges of a web-based course. Augmentative and Alternative Communication. 1 dicembre 2005;21(4):264–77.
38. Gruppo Silis, Disponibile a: http://www.gruppositis.it/index.php/blog/corsi-lis;
39. Ganz JB, Kaylor M, Bourgeois B, Hadden K. The Impact of Social Scripts and Visual Cues on Verbal Communication in Three Children with Autism Spectrum Disorders. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*. giugno 2008;23(2):79–94
40. Autism Speaks; Disponibile a: https://www.autismspeaks.org/verbal-behavior-therapy

ALLEGATO 1

PECS

	STAFF			CLINICA		CASA		TRAINING	
	Operatori	**Clinici**	**Genitori***	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sessioni**
Howling 2007	2	0	0	60	6	0	0	90	2
Profilo medio	**2**	**0**	**0**	**60**	**6**	**0**	**0**	**90**	**2**

(*) L'1 indica la presenza dei genitori/caregiver durante le sessioni erogate con i clinici/operatori

SOCIAL SKILL GROUP

	STAFF			CLINICA		CASA		TRAINING	
	Operatori	**Clinici**	**Genitori***	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sessioni**
Van Heck 2013		2		90	2				
White 2013	4	1		90	2				
Yoo, 2014	6		1	90	1			180	8
Laugeson 2008		2	1	90	1				
Schohl 2013	6		1	90	1				
Kretzmann 2015	30	5		90	3			90	8
Laugeson 2011	2	2	1	90	1				
Chester 2019	2	1	1	120	7				
Dekker 2019		2	1	90	7	90	7		
Leaf 2017	4		1	120	2				
Kamps 2014	43		1	120	3				
Koenig 2010	22	2	1	75	1				
Beaumont_2008	4		1	60	7				
Choque Olson 2017	50		1	75	1				
Thomeer 2012		**3**		70	5				
Thomeer 2016				70	5				
Freitag 2015	2			90	1			90	3
Jonsson 2018	1			120	1				
Profilo medio	**13,54**	**2,22**	**1**	**91,11**	**2,83**	**90**	**7**	**120**	**6,33**

(*) L'1 indica la presenza dei genitori/caregiver durante le sessioni erogate con i clinici/operatori

SPEECH GENERATING DEVICE

	STAFF			CLINICA		CASA		TRAINING	
	Operato	**Clini**	**Genitori**	**min/se**	**sess/se**	**min/se**	**sess/se**	**min/se**	**sessio**
Kasari 2014	2	1	1	60	2	-	-	-	-
Profilo	**2**	**1**	**1**	**60**	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**

(*) L'1 indica la presenza dei genitori/caregiver durante le sessioni erogate con i clinici/operatori

1. Kasari, C., Kaiser, A., Goods, K., Nietfeld, J., Mathy, P., Landa, R., ... & Almirall, D. (2014). Communication interventions for minimally verbal children with autism: A sequential multiple assignment randomized trial. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 53(6), 635-646.

THEORY OF MIND

	STAFF			CLINICA		CASA		TRAINING	
	Operatori	**Clinici**	**Genitori***	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sessioni**
Begeer 2015	3		1	60	8				
Holopainen 2018			1	60	8				
Profilo medio	**3**	**1**	**1,00**	**60**	**8**	**0**	**0**	**0**	**0**

(*) L'1 indica la presenza dei genitori/caregiver durante le sessioni erogate con i clinici/operatori

COMIC STRIP CONVERSATION

	STAFF			CLINICA		CASA		TRAINING	
	Operatori	**Clinici**	**Genitori***	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sessioni**
Gray, C. (1994)			1			30	1		
Hutchins T.L. (2006)			1			30	3		
Ahmed-Husain (2014)	1			15	1			60	2
Profilo medio	**1**	**0**	**1**	**15**	**1**	**30**	**2**	**60**	**2**

(*) L'1 indica la presenza dei genitori/caregiver durante le sessioni erogate con i clinici/operatori

SOCIAL STORIES

	STAFF			CLINICA		CASA		TRAINING	
	Operatori	**Clinici**	**Genitori***	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sessioni**
Gray, C. (1994)			1			30	1		
Hutchins T.L. (2006)			1			30	3		
Ahmed-Husain (2014)	1			15	1			60	2
Profilo medio	**1**	**0**	**1**	**15**	**1**	**30**	**2**	**60**	**2**

(*) L'1 indica la presenza dei genitori/caregiver durante le sessioni erogate con i clinici/operatori

AUGMENTATIVE AND ALTERNATIVE COMMUNICATION

	STAFF			CLINICA		CASA		TRAINING	
	Operatori	**Clinici**	**Genitori***	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sessioni**
Lebel T. (2005)	0							120	20
Profilo medio	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**120**	**20**

(*) L'1 indica la presenza dei genitori/caregiver durante le sessioni erogate con i clinici/operatori

SING LANGUAGE TRAINING

	STAFF			CLINICA		CASA		TRAINING	
	Operatori	**Clinici**	**Genitori***	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sessioni**
Gruppo Silis								120	75
Profilo medio	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**120**	**75**

(*) L'1 indica la presenza dei genitori/caregiver durante le sessioni erogate con i clinici/operatori

SOCIAL SCRIPT

	STAFF			CLINICA		CASA		TRAINING	
	Operatori	**Clinici**	**Genitori***	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sessioni**
Jennifer B. Ganz 2008	4			5	3				
Profilo medio	**4**	**0**	**0**	**5**	**3**	**0**	**0**	**0**	**0**

(*) L'1 indica la presenza dei genitori/caregiver durante le sessioni erogate con i clinici/operatori

INTERVENTIONS WITH COMPUTER AND OTHER TECHNOLOGIES – THEORY OF MIND

	STAFF			CLINICA		CASA		TRAINING	
	Operatori	**Clinici**	**Genitori***	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sessioni**
Golan 2009			1			60	1		
Silver 2001				30	12				
Hopkins 2011				90	1				
Voss 2019			1			20	4		
Lopata 2016	1		1	90	1				
Williams 2012			1			70	7		
Young Posselt 2012						90	4		
Rice 2015				90	1				
Thomer 2015		1		90	1				
Profilo medio	**1**	**1**	**1**	**78**	**3,2**	**60**	**4**	**0**	**0**

(*) L'1 indica la presenza dei genitori/caregiver durante le sessioni erogate con i clinici/operatori

VERBAL BEHAVIOR INTERVENTION

	STAFF			CLINICA		CASA		TRAINING	
	Operatori	**Clinici**	**Genitori***	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sess/sett**	**min/sess**	**sessioni**
Autism Speaks	0	1	1	60	2				
Profilo medio	**0**	**1**	**1**	**60**	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**

(*) L'1 indica la presenza dei genitori/caregiver durante le sessioni erogate con i clinici/operatori

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: “In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare Interventi per la comunicazione e l’interazione sociale vs non utilizzare Interventi per la comunicazione e l’interazione sociale?”
Sulla base di questa valutazione, che ha tenuto conto della natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all’argomento della LG 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 non ha determinato la sussistenza di conflitti tali da necessitare la misura dell'esclusione dalla partecipazione alla formulazione dei giudizi sui criteri del framework EtD e alla votazione sulle raccomandazioni.

Consultazione pubblica

La consultazione pubblica sugli interventi terapeutici abilitativi riabilitativi si è svolta dal 28 novembre 2022 al 27 dicembre 2022. 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:

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

Il questionario utilizzato per questa consultazione ha previsto anche una domanda aperta ed 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". Di seguito vengono riportati i risultati della consultazione pubblica.

INTERVENTI PER LA COMUNICAZIONE E L'INTERAZIONE SOCIALE_PECS			
Domanda			**Media dei punteggi assegnati**
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.			**3,7**
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.			**3,5**
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.			**3,5**
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 (se applicabile).			
N°	**Nome_stakeholder**	**Commenti**	**Risposta del Panel**
1	ETS HEKAUXILIUM ADERENTE FISH		
2	Fondazione Marino per l'autismo ONLUS		
3	AMICO-DI		
4	ANGSA APS/Onlus		
5	Ambulatorio Minori di Fondazione Sospiro		
6	ACT-Italia		
7	AITNE-Associazione Italiana Terapisti della Neuro e Psicomotricita' dell'età evolutiva		
8	A.I.T.O. (Associazione Italiana di Terapia Occupazionale)		
9	Opera don Orione		
10	FIDA	La CAA, attraverso i PECS e altro, è importantissima e sarebbe importante utilizzarla in modo integrato con gli interventi	Il Panel ha chiarito che gli interventi terapeutici e abilitativi/riabilitativi per cui il Panel ha formulato una raccomandazione a favore devono

	psicoeducativi, scelti in base al funzionamento e alle esigenze del singolo bambino/ragazzo.	essere effettuati da professionisti adeguatamente formati nella metodologia specifica dell'intervento oggetto della raccomandazione. Inoltre, il Panel ritiene che i diversi interventi possono essere integrati tra di loro, se appropriato, all'interno di un progetto terapeutico complessivo che tenga conto delle caratteristiche specifiche di ogni bambino/adolescente, del suo profilo di funzionamento e del suo contesto.
11 Commissione di Albo Nazionale Educatori Professionali		
12 AITeRP		
13 SIDIN		
14 Cabau, cooperativa sociale onlus	In generale, le raccomandazioni relative agli interventi per la comunicazione e l'interazione sociale si ritengono incomplete. Nessuno dei suddetti interventi può essere suggerito in modo isolato da altri interventi comportamentali citati da queste linee guida. Proporre in modo isolato uno di questi interventi, sulla base della nostra esperienza, risulterebbe clinicamente poco utile, se non addirittura dannoso in alcuni casi, considerato il fatto che le abilità target oggetto di tali interventi non possono essere scisse da altre abilità, alcune delle quali prerequisite, da sviluppare nei minori con autismo attraverso interventi presenti in queste Linee Guida. Quindi, tali interventi non andrebbero erogati singolarmente e isolati da altri interventi in modo da favorire uno sviluppo omogeneo dell'intero profilo di abilità in base all'età. Al contrario tali interventi andrebbero suggeriti all'interno di un intervento integrato.	Il Panel ha chiarito che ritiene che i diversi interventi possano essere integrati tra di loro, se appropriato, all'interno di un progetto terapeutico complessivo che tenga conto delle caratteristiche specifiche di ogni bambino/adolescente, del suo profilo di funzionamento e del suo contesto.
15 ANUPI TNPEE		
16 paolo moderato IESCUM		
17 FLI - Federazione Logopedisti Italiani	Riteniamo utile specificare che l'intervento di AAC dovrebbe essere coordinato dalla figura del logopedista ed effettuato da professionisti sanitari formati in	Nella sezione dell'implementazione, il Panel ritiene che l'intervento dovrebbe essere effettuato e coordinato da professionisti sanitari adeguatamente formati e che gli obiettivi e le strategie

		collaborazione con personale scolastico e famiglia. ASHA (2004) - American Speech-Language- Hearing Association – Special Interest Division 12: Augmentative and Alternative Communication – Roles and Responsibility of speech-language pathologist with respect to Augmentative and Alternative Communication. Technical Report – ASHA Supplement, vol. 24 - Ruoli e responsabilità del Logopedista rispetto alla Comunicazione Aumentativa ed Alternativa: Relazione tecnica - Traduzione italiana a cura di ISAAC Italy in: Argomenti di Comunicazione Aumentativa e Alternativa, 12, 2015.)	riabilitative dovrebbero essere condivisi con la famiglia e con il personale scolastico con l'obiettivo di dare continuità all'intervento. È opportuno che l'utilizzo del PECS sia coerentemente generalizzato ai diversi contesti di vita del bambino.
18	Università degli Studi di Enna Kore		
19	SIACSA		
20	Ceron Davide_ANEP		
21	AIAMC	La comunicazione Aumentativa Alternativa racchiude un gruppo di modalità di intervento per la comunicazione, tra cui sono inclusi il metodo PECS ed altre modalità come l'uso di Speech Generating Device (SGD)[1,2]; si specifica che lo SGD non è una metodologia di intervento ma un supporto tecnologico e che PECS risulta essere un intervento focalizzato [1]. Non può essere deciso a priori se usare uno SGD o il metodo PECS, in quanto per selezionare le modalità comunicative più adeguate devono essere considerate diverse variabili quali: sforzo richiesto dallo studente, storia di apprendimento, prerequisiti e preferenze dello studente [3]. I dati a supporto dei benefici della CAA sono limitati fatta eccezione per gli interventi che fondono ed incorporano la metodologia ABA nel contesto di un intervento CAA [4,5]. Suggeriamo che tutti i professionisti che applicano procedure di CAA abbiano una formazione in ABA e	Il Panel ha reso esplicito il razionale e la metodologia attraverso cui ha organizzato il raggruppamento degli interventi terapeutici abiliativi/riabilitativi. Il Panel ah valutato l'efficacia dell'intervento CAA ed ha espresso una raccomandazione a favore. Il Panel ha chiarito la tipologia dell'intervento che è attualmente denominato Communication intervention involving speech-generating devices. In riferimento alle referenze segnalate dallo stakeholder si precisa che: • Van Der Meer (2010): E' una revisione che non include studi randomizzati. 20/23 studi (87%) hanno un disegno single-case • Valentino (2019): Non è uno studio RCT • Association for Science in Autism Treatment. Autism Treatments. Retrieved January 15, 2021 from https:// asatonline.org/for-parents/learn-more-about-specific-treatments/augmentative-

	siano supervisionati da un professionista certificato in ABA (Es. BCBA, IBA, QABA, AdC) 1. Van Der Meer, L. A., & Rispoli, M. (2010). Communication interventions involving speech-generating devices for children with autism: A review of the literature. Developmental Neurorehabilitation, 13(4), 294-306. 3. Valentino, A. L., LeBlanc, L. A., Veazey, S. E., Weaver, L. A., & Raetz, P. B. (2019). Using a prerequisite skills assessment to identify optimal modalities for mand training. Behavior Analysis in Practice, 12(1), 22–32. https://doi.org/10.1007/s40617-018-0256-6 4. Association for Science in Autism Treatment. Autism Treatments. Retrieved January 15, 2021 from https:// asatonline.org/for-parents/learn-more-about-specific-treatments/augmentative-communication/ 5. National Research Council, & Committee on Educational Interventions for Children with Autism. (2001). Educating children with autism. National Academy Press.	communication/: E' il riferimento a un sito dell'ASAT • National Research Council, & Committee on Educational Interventions for Children with Autism. (2001). Educating children with autism. National Academy Press: Non rientra nei criteri per poter essere incluso.
22 A.P.R.I.	La comunicazione Aumentativa Alternativa racchiude un gruppo di modalità di intervento per la comunicazione, tra cui sono inclusi il metodo PECS ed altre modalità come l'uso di Speech Generating Device (SGD)[1,2]; si specifica che lo SGD non è una metodologia di intervento ma un supporto tecnologico e che PECS risulta essere un intervento focalizzato [1]. Non può essere deciso a priori se usare uno SGD o il metodo PECS, in quanto per selezionare le modalità comunicative più adeguate devono essere considerate diverse variabili quali: sforzo richiesto dallo studente, storia di apprendimento, prerequisiti e preferenze dello studente [3]. I dati a supporto dei benefici della CAA sono limitati fatta eccezione per gli interventi che fondono ed incorporano la metodologia ABA nel contesto di un intervento CAA [4,5]. Suggeriamo che tutti i professionisti	Il Panel osserva che il commento dello stakeholder n.22 si sovrappone a quello fornito dallo stalkeholder n.21 Si veda risposta fornita allo stakeholder n.21.

		che applicano procedure di CAA abbiano una formazione in ABA e siano supervisionati da un professionista certificato in ABA (Es. BCBA, IBA, QABA, AdC) 1. Van Der Meer, L. A., & Rispoli, M. (2010). Communication interventions involving speech-generating devices for children with autism: A review of the literature. Developmental Neurorehabilitation, 13(4), 294-306. 3. Valentino, A. L., LeBlanc, L. A., Veazey, S. E., Weaver, L. A., & Raetz, P. B. (2019). Using a prerequisite skills assessment to identify optimal modalities for mand training. Behavior Analysis in Practice, 12(1), 22–32. https://doi.org/10.1007/s40617-018-0256-6 4. Association for Science in Autism Treatment. Autism Treatments. Retrieved January 15, 2021 from https:// asatonline.org/for-parents/learn-more-about-specific-treatments/augmentative-communication/ 5. National Research Council, & Committee on Educational Interventions for Children with Autism. (2001). Educating children with autism. National Academy Press.	
23	FNO TSRM e PSTRP	Se sono necessari ulteriori lavori di ricerca per capire come funzioni di livello superiore si colleghino ai comportamenti visivi nei disordini dello spettro autistico e garantire che ci sia una solida comprensione degli elementi della visione al fine di cogliere appieno il profilo dell'elaborazione visiva nel suo complesso in ASD (il funzionamento visivo e neuro-visivo può in molti pazienti presentare incapacità di filtrare gli stimoli visivi, stereotipie, percezione visiva frammentaria, prosopoagnosia, percezione distorta , agnosia sensoriale, latenza aumentata nell'elaborazione degli stimoli visivi, sfruttamento dello	Il Panel non ha esaminato le prove relative agli esiti dell'applicazione dell'esame ortottico in bambini e adolescenti con ASD. Il Panel, sulla base della propria esperienza e professionalità, riconosce che in alcuni casi l'uso di strumenti visivi di comunicazione potrebbe essere condizionato dal funzionamento visivo e neurovisivo.

	sguardo periferico (avoiding/scarso contatto oculare,etc) mentre in altri pazienti il sistema visivo funziona come canale utile e trainante per gli aspetti associativi e di memoria. Tuttavia si ritiene utile inserire l'esame ortottico (valutazione motoria e sensoriale della visione) all'interno dei percorsi di valutazione e di trattamento, in particolare per i trattamenti delle metodiche che sfruttano l'uso dei simboli/immagini per gli aspetti di organizzazione delle attività/sequenze/ CAA come gli interventi educativi comprensivi individuali e gli interventi comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo AAC/Picture Exchange Communication System. Dfferent Eye Tracking Patterns in Autism Spectrum Disorder in Toddler and Preschool Children" di Xue-Jun Kong, *et all*., Psychiatry, 09 June 2022 Sec. Child and Adolescent Psychiatr.	
24 Vincenza Amato		
25 AARBA	La comunicazione Aumentativa Alternativa racchiude un gruppo di modalità di intervento per la comunicazione, tra cui sono inclusi il metodo PECS ed altre modalità come l'uso di Speech Generating Device (SGD)[1,2]; si specifica che lo SGD non è una metodologia di intervento ma un supporto tecnologico e che PECS risulta essere un intervento focalizzato [1]. Non può essere deciso a priori se usare uno SGD o il metodo PECS, in quanto per selezionare le modalità comunicative più adeguate devono essere considerate diverse variabili quali: sforzo richiesto dallo studente, storia di apprendimento, prerequisiti e preferenze dello studente [3]. I dati a supporto dei benefici della CAA sono limitati fatta eccezione per gli interventi che fondono ed incorporano la metodologia ABA nel contesto di un intervento CAA [4,5]. Suggeriamo che tutti i professionisti che applicano procedure di CAA abbiano una formazione in ABA e siano supervisionati da un professionista certificato in ABA (Es.	Il Panel osserva che il commento dello stakeholder n.25 si sovrappone a quello fornito dallo stalkeholder n.21 Si veda risposta fornita allo stakeholder n.21.

	BCBA, IBA, QABA, AdC) 1. Van Der Meer, L. A., & Rispoli, M. (2010). Communication interventions involving speech-generating devices for children with autism: A review of the literature. Developmental Neurorehabilitation, 13(4), 294-306. 3. Valentino, A. L., LeBlanc, L. A., Veazey, S. E., Weaver, L. A., & Raetz, P. B. (2019). Using a prerequisite skills assessment to identify optimal modalities for mand training. Behavior Analysis in Practice, 12(1), 22–32. https://doi.org/10.1007/s40617-018-0256-6 4. Association for Science in Autism Treatment. Autism Treatments. Retrieved January 15, 2021 from https:// asatonline.org/for-parents/learn-more-about-specific-treatments/augmentative-communication/ 5. National Research Council, & Committee on Educational Interventions for Children with Autism. (2001). Educating children with autism. National Academy Press.	

	INTERVENTI PER LA COMUNICAZIONE E L'INTERAZIONE SOCIALE_ SPEECH GENERATING DEVICE (SGD)		
	Domanda		**Media dei punteggi assegnati**
	La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.		**4**
	La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.		**3,4**
	La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.		**3,5**
	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 (se applicabile).		**3,4**
N°	**Nome_stakeholder**	**Commenti**	**Risposta del Panel**
1	ETS HEKAUXILIUM ADERENTE FISH		

2	Fondazione Marino per l'autimso ONLUS	Priorità della ricerca: E' opportuno investigare le nuove tecnologie e l'efficacia delle stesse per promuovere un uso appropriato per il trattamento del disturbo dato anche l'interesse che i device attivano nelle persone con ASD.	Il Panel ha indicato nella sezione priorità della ricerca: Il Panel suggerisce di investire in ricerche dedicate ad aumentare la qualità delle evidenze disponibili. Il Panel raccomanda di eseguire studi, anche nel contesto italiano, che verifichino la generalizzabilità degli effetti dell'intervento nei diversi contesti di vita del bambino.
3	AMICO-DI		
4	ANGSA APS/Onlus	Priorità della ricerca: È opportuno investigare le nuove tecnologie e l'efficacia delle stesse per promuovere un uso appropriato per il trattamento del disturbo dato anche l'interesse che i device attivano nelle persone con ASD.	Il Panel osserva che il commento dello stakeholder n.4 si sovrappone a quello fornito dallo stalkeholder n.2 Si veda risposta fornita allo stakeholder n.2.
5	Ambulatorio Minori di Fondazione Sospiro		
6	ACT-Italia		
7	AITNE-Associazione Italiana Terapisti della Neuro e Psicomotricita' dell'età evolutiva		
8	A.I.T.O. (Associazione Italiana di Terapia Occupazionale)		
9	Opera don Orione		
10	FIDA	Stesse note della Raccomandazione 9.2 per l'utilizzo di Speech Generating Device (SGD)	Il Panel osserva che lo stakeholder dichiara di inserire lo stesso commento fornito alla sezione precedente. Si veda risposta del Panel alla sezione precedente
11	Commissione di Albo Nazionale Educatori Professionali		
12	AITeRP		
13	SIDIN		
14	CABAU, cooperativa sociale onlus	In generale, le raccomandazioni relative agli interventi per la comunicazione e l'interazione sociale si ritengono incomplete. Nessuno dei suddetti interventi può essere suggerito in modo isolato da altri interventi comportamentali citati da	il Panel ha chiarito che ritiene che i diversi interventi possano essere integrati tra di loro, se appropriato, all'interno di un progetto terapeutico complessivo che tenga conto delle caratteristiche specifiche di ogni

		queste linee guida. Proporre in modo isolato uno di questi interventi, sulla base della nostra esperienza, risulterebbe clinicamente poco utile, se non addirittura dannoso in alcuni casi, considerato il fatto che le abilità target oggetto di tali interventi non possono essere scisse da altre abilità, alcune delle quali prerequisite, da sviluppare nei minori con autismo attraverso interventi presenti in queste Linee Guida. Quindi, tali interventi non andrebbero erogati singolarmente e isolati da altri interventi in modo da favorire uno sviluppo omogeneo dell'intero profilo di abilità in base all'età. Al contrario tali interventi andrebbero suggeriti all'interno di un intervento integrato.	bambino/adolescente, del suo profilo di funzionamento e del suo contesto.
15	ANUPI TNPEE		
16	IESCUM		
17	FLI - Federazione Logopedisti Italiani	Riteniamo utile specificare che l'intervento di AAC dovrebbe essere coordinato dalla figura del logopedista ed effettuato da professionisti sanitari formati in collaborazione con personale scolastico e famiglia. ASHA (2004) - American Speech-Language- Hearing Association – Special Interest Division 12: Augmentative and Alternative Communication – Roles and Responsibility of speech-language pathologist with respect to Augmentative and Alternative Communication. Technical Report – ASHA Supplement, vol. 24 - Ruoli e responsabilità del Logopedista rispetto alla Comunicazione Aumentativa ed Alternativa: Relazione tecnica - Traduzione italiana a cura di ISAAC Italy in: Argomenti di Comunicazione Aumentativa e Alternativa, 12, 2015.)	Nella sezione dell'implementazione, il Panel ritiene che l'intervento dovrebbe essere effettuato e coordinato da professionisti sanitari adeguatamente formati e che gli obiettivi e le strategie riabilitative dovrebbero essere condivisi con la famiglia e con il personale scolastico con l'obiettivo di dare continuità all'intervento.
18	SIACSA		
19	Università di Enna Kore		
20	Ceron Davide_ANEP		
21	A.P.R.I.	abbiamo apprezzato che tutti gli interventi debbono essere adeguati	

		alle esigenze del bambino, cosa valida per tutti gli interventi	
22	AIAMC	Abbiamo solo apprezzato che tutti gli interventi dovrebbero essere individualizzati sulla base delle caratteristiche del bambino, dell'età e del livello di funzionamento del linguaggio, cosa valida per tutti gli interventi	
23	FNO TSRM e PSTRP	si ritiene utile specificare che l'intervento di AAC dovrebbe essere coordinato dalla figura del logopedista ed effettuato da professionisti sanitari formati in collaborazione con personale scolastico e famiglia. ASHA (2004) - American Speech-Language- Hearing Association – Special Interest Division 12: Augmentative and Alternative Communication – Roles and Responsibility of speech-language pathologist with respect to Augmentative and Alternative Communication. Technical Report – ASHA Supplement, vol. 24 - Ruoli e responsabilità del Logopedista rispetto alla Comunicazione Aumentativa ed Alternativa: Relazione tecnica - Traduzione italiana a cura di ISAAC Italy in: Argomenti di Comunicazione Aumentativa e Alternativa, 12, 2015.)	Nella sezione dell'implementazione, il Panel ritiene che l'intervento dovrebbe essere effettuato e coordinato da professionisti sanitari adeguatamente formati e che gli obiettivi e le strategie riabilitative dovrebbero essere condivisi con la famiglia e con il personale scolastico con l'obiettivo di dare continuità all'intervento.
24	Vincenza Amato		
25	AARBA	La CAA (comunicazione Aumentativa Alternativa) racchiude un gruppo di modalità di intervento per la comunicazione, tra cui sono inclusi il metodo PECS ed altre modalità come l'uso di Speech Generating Device (SGD)[1,2]; si specifica che lo SGD non è una metodologia di intervento ma un supporto tecnologico (come dire "intervento col tablet") e che PECS risulta essere un intervento focalizzato [1,2]. Non può essere deciso a priori se usare uno SGD o il metodo PECS, in quanto per individuare e selezionare le modalità comunicative più adeguate devono essere considerate diverse variabili quali: sforzo richiesto dallo studente, storia di apprendimento correlata con la presenza di una specifica modalità	Il Panel ha reso esplicito il razionale e la metodologia attraverso cui ha organizzato il raggruppamento degli interventi terapeutici abiliativi/riabilitativi. Il Panel ah valutato l'efficacia dell'intervento CAA ed ha espresso una raccomandazione a favore. Il Panel ha chiarito la tipologia dell'intervento che è attualmente denominato Communication intervention involving speech-generating devices. In riferimento alle referenze segnalate dallo stakeholder si precisa che: • Van Der Meer (2010): E' una revisione che non include studi randomizzati. 20/23 studi (87%) hanno un disegno single-case

	comunicativa, prerequisiti e preferenze dello studente, ecc. [3] I dati a supporto dei benefici della CAA sono limitati fatta eccezione per gli interventi che fondono ed incorporano la metodologia ABA nel contesto di un intervento CAA [4,5] Le metodologie o gli interventi specifici in CAA (tra cui il metodo PECS) identificati come Evidence-Based Practice sono tali solo se forniti nel contesto di interventi analitico comportamentali [2] Tutti i professionisti che applicano procedure di CAA devono avere una formazione in ABA, supervisionati da un professionista certificato in ABA (Es. BCBA, IBA, QABA, AdC) 1. Van Der Meer, L. A., & Rispoli, M. (2010). Communication interventions involving speech-generating devices for children with autism: A review of the literature. Developmental Neurorehabilitation, 13(4), 294-306.	

INTERVENTI PER LA COMUNICAZIONE E L'INTERAZIONE SOCIALE_ SOCIAL SKILLS GROUP			
Domanda			**Media dei punteggi assegnati**
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.			**3,7**
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.			**3,4**
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.			**3,5**
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 (se applicabile).			
N°	**Nome_stakeholder**	**Commenti**	**Risposta del Panel**
1	ETS HEKAUXILIUM ADERENTE FISH		
2	Fondazione Marino per l'autismo ONLUS	Non vi è un range temporale di riferimento per la rivalutazione.	Si fa presente che il Panel, sulla base della propria esperienza ritiene che il monitoraggio debba essere personalizzato sulla base degli obiettivi programmati e della durata dell'intervento.

3	AMICO-DI		
4	ANGSA APS/Onlus	Non vi è un range temporale di riferimento per la rivalutazione.	Il Panel osserva che il commento dello stakeholder n.4 si sovrappone a quello fornito dallo stalkeholder n.2 Si veda risposta fornita allo stakeholder n.2.
5	Ambulatorio Minori di Fondazione Sospiro		
6	ACT-Italia		
7	AITNE-Associazione Italiana Terapisti della Neuro e Psicomotricita' dell'età evolutiva		
8	Opera don Orione		
9	FIDA	L'intervento Social Skills Groups andrebbe studiato in modo più attento e potrebbe essere importante nelle scuole e in tutti i contesti sociali frequentati da bambini e ragazzi autistici.	Nelle priorità della ricerca, il Panel ha già chiarito come, tramite Network di ricerca italiani, la necessità di effettuare interventi studi che verifichino l'efficacia degli interventi nei diversi sottogruppi di bambini e adolescenti con ASD.
10	Commissione di Albo Nazionale Educatori Professionali		
11	AITeRP		
12	SIDIN		
13	CABAU, cooperativa sociale onlus	In generale, le raccomandazioni relative agli interventi per la comunicazione e l'interazione sociale si ritengono incomplete. Nessuno dei suddetti interventi può essere suggerito in modo isolato da altri interventi comportamentali citati da queste linee guida. Proporre in modo isolato uno di questi interventi, sulla base della nostra esperienza, risulterebbe clinicamente poco utile, se non addirittura dannoso in alcuni casi, considerato il fatto che le abilità target oggetto di tali interventi non possono essere scisse da altre abilità, alcune delle quali prerequisite, da sviluppare nei minori con autismo attraverso interventi presenti in queste Linee Guida.	Il Panel ritiene che i diversi interventi possono essere integrati tra di loro, se appropriato, all'interno di un progetto terapeutico complessivo che tenga conto delle caratteristiche specifiche di ogni bambino/adolescente, del suo profilo di funzionamento e del suo contesto.

		Quindi, tali interventi non andrebbero erogati singolarmente e isolati da altri interventi in modo da favorire uno sviluppo omogeneo dell'intero profilo di abilità in base all'età. Al contrario tali interventi andrebbero suggeriti all'interno di un intervento integrato.	
14	paolo moderato IESCUM		
15	ANUPI TNPEE		
16	FLI - Federazione Logopedisti Italiani	Riteniamo utile specificare che l'intervento Social Skills Groups dovrebbe essere effettuato da professionisti sanitari formati.	Il Panel ha chiarito che l'intervento dovrebbe essere effettuato e coordinato da professionisti sanitari adeguatamente formati e che gli obiettivi e le strategie riabilitative dovrebbero essere condivisi con la famiglia e con il personale scolastico
17	SIACSA		
18	Università di enna Kore		
19	Ceron Davide_ANEP		
20	A.P.R.I.	L'intervento Social Skills Groups in bambini e adolescenti con ASD (condizionata basata su una qualità bassa delle prove), viene usato anche nell'ambito degli interventi comprensivi dell'ABA con buoni risultati. Si deve incoraggiare la manica finalmente allargata del panel che per questa occasione non utilizza il solito punteggio: qualità MOLTO bassa	Il Panel indica che nei materiali supplementari è descritto il razionale per cui il gruppo di revisione sistematica ha attribuito il punteggio di qualità delle prove.
21	AIAMC	L'intervento Social Skills Groups in bambini e adolescenti con ASD (basata su una qualità bassa delle prove), viene usato anche nell'ambito degli interventi comprensivi dell'ABA. Si deve incoraggiare la "manica" finalmente allargata del panel che per questa occasione non utilizza il solito punteggio: qualità MOLTO bassa	Il Panel osserva che il commento dello stakeholder n.21 si sovrappone a quello fornito dallo stalkeholder n.20 Si veda risposta fornita allo stakeholder n.20.
22	AARBA	L'intervento Social Skills Groups in bambini e adolescenti con ASD (basata su una qualità bassa delle prove), viene usato anche nell'ambito degli interventi comprensivi dell'ABA. Si deve incoraggiare la "manica" finalmente allargata del panel che per questa occasione non utilizza il solito punteggio: qualità MOLTO bassa	Il Panel osserva che il commento dello stakeholder n.22 si sovrappone a quello fornito dallo stalkeholder n.20 Si veda risposta fornita allo stakeholder n.20.

23	FNO TSRM e PSTRP	Si ritiene utile specificare che l'intervento Social Skills Groups dovrebbe essere effettuato da professionisti sanitari formati.	Il Panel osserva che il commento dello stakeholder n.23 si sovrappone a quello fornito dallo stalkeholder n.16 Si veda risposta fornita allo stakeholder n.16.
24	Vincenza Amato	Ad oggi, tutti gli interventi analizzati sono privati e a carico delle famiglie. Gli interventi di cui sopra sono direttamente connessi alle terapie che volete eradicare e per cui non pare stiate dando valide alternative.	-

INTERVENTI PER LA COMUNICAZIONE E L'INTERAZIONE SOCIALE_THEORY OF MIND			
Domanda			**Media dei punteggi assegnati**
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.			**3,5**
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.			**3,4**
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.			**3,4**
La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.			**3,4**
Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile).			
N°	**Nome_stakeholder**	**Commenti**	**Risposta del Panel**
1	ETS HEKAUXILIUM ADERENTE FISH		
2	Fondazione Marino per l'autismo ONLUS		
3	AMICO-DI		
4	ANGSA APS/Onlus		
5	Ambulatorio Minori di Fondazione Sospiro		
6	ACT-Italia		
7	AITNE-Associazione Italiana Terapisti della Neuro e Psicomotricita' dell'età evolutiva		

8	Opera don Orione		
9	FIDA		
10	Commissione di Albo Nazionale Educatori Professionali		
11	AITeRP		
12	SIDIN		
13	CABAU, cooperativa sociale onlus	In generale, le raccomandazioni relative agli interventi per la comunicazione e l'interazione sociale si ritengono incomplete. Nessuno dei suddetti interventi può essere suggerito in modo isolato da altri interventi comportamentali citati da queste linee guida. Proporre in modo isolato uno di questi interventi, sulla base della nostra esperienza, risulterebbe clinicamente poco utile, se non addirittura dannoso in alcuni casi, considerato il fatto che le abilità target oggetto di tali interventi non possono essere scisse da altre abilità, alcune delle quali prerequisite, da sviluppare nei minori con autismo attraverso interventi presenti in queste Linee Guida. Quindi, tali interventi non andrebbero erogati singolarmente e isolati da altri interventi in modo da favorire uno sviluppo omogeneo dell'intero profilo di abilità in base all'età. Al contrario tali interventi andrebbero suggeriti all'interno di un intervento integrato.	Il Panel ritiene che i diversi interventi possono essere integrati tra di loro, se appropriato, all'interno di un progetto terapeutico complessivo che tenga conto delle caratteristiche specifiche di ogni bambino/adolescente, del suo profilo di funzionamento e del suo contesto.
14	paolo moderato IESCUM		
15	ANUPI TNPEE		
16	FLI - Federazione Logopedisti Italiani	Riteniamo utile specificare che l'intervento Theory of Mind dovrebbe essere effettuato da professionisti sanitari formati.	Il Panel ha esaminato il commento dello stakeholder e ha integrato la sezione dell'implementazione.
17	SIACSA		
18	Università di enna Kore		
19	Ceron Davide_ANEP		
20	AIAMC	Il termine "Theory of Mind" (ToM) fa riferimento a un'entità essenzialmente teorica. Le misure riportate negli studi rivolti alla ToM e all'intervento ed essa relativo sono misure indirette, che mancano di	Il Panel ha formulato una raccomandazione a favore condizionata ed ha osservato che gli effetti desiderabili sono piccoli e gli effetti indesiderabili sono irrilevanti. La qualità delle prove è molto bassa.

	offrire prove sperimentali forti a sostegno dell'entità in sé e degli esiti dell'intervento su di essa basato. Non esistendo prove scientifiche solide a sostegno dell'intervento ToM al meglio delle nostre conoscenze, non ne consigliamo l'applicazione. Lo stesso dicasi per interventi basati sulla ToM ed erogati attraverso dispositivi tecnologici.	Al termine del processo di selezione, le informazioni sono state estratte da un totale di quattro studi clinici randomizzati (RCT) che confrontavano gli interventi comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo Theory of Mind, con TAU o nessun intervento (Begeer et al., 2011; Begeer et al., 2015; Holopainen et al., 2019; Vasilevska Petrovska & Trajkovski, 2019).
21 A.P.R.I.	Il termine "Theory of Mind" (ToM) fa riferimento a un'entità essenzialmente teorica. Le misure riportate negli studi rivolti alla ToM e all'intervento ed essa relativo sono misure indirette, che mancano di offrire prove sperimentali forti a sostegno dell'entità in sé e degli esiti dell'intervento su di essa basato. Non esistendo prove scientifiche solide a sostegno dell'intervento ToM al meglio delle nostre conoscenze, non ne consigliamo l'applicazione. Lo stesso dicasi per interventi basati sulla ToM ed erogati attraverso dispositivi tecnologici.	Il Panel osserva che il commento dello stakeholder n.21 si sovrappone a quello fornito dallo stalkeholder n.20 Si veda risposta fornita allo stakeholder n.20.
22 AARBA	Il termine "Theory of Mind" (ToM) fa riferimento a un'entità essenzialmente teorica. Le misure riportate negli studi rivolti alla ToM e all'intervento ed essa relativo sono misure indirette, che mancano di offrire prove sperimentali forti a sostegno dell'entità in sé e degli esiti dell'intervento su di essa basato. Non esistendo prove scientifiche solide a sostegno dell'intervento ToM al meglio delle nostre conoscenze, non ne consigliamo l'applicazione. Lo stesso dicasi per interventi basati sulla ToM ed erogati attraverso dispositivi tecnologici.	Il Panel osserva che il commento dello stakeholder n.22 si sovrappone a quello fornito dallo stalkeholder n.20 Si veda risposta fornita allo stakeholder n.20.
23 FNO TSRM e PSTRP	Si ritiene utile specificare che l'intervento Social Skills Groups dovrebbe essere effettuato da professionisti sanitari formati.	Il Panel osserva che il commento dello stakeholder n.23 si sovrappone a quello fornito dallo stalkeholder n.16 Si veda risposta fornita allo stakeholder n.16.
24 Vincenza Amato		

INTERVENTI PER LA COMUNICAZIONE E L'INTERAZIONE SOCIALE_THEORY OF MIND ATTRAVERSO DISPOSITIVI TECNOLOGICI			
Domanda			**Media dei punteggi assegnati**
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.			**3,4**
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.			**3,3**
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.			**3,3**
La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.			**3,3**
Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile).			
N°	**Nome_stakeholder**	**Commenti**	**Risposta del Panel**
1	ETS HEKAUXILIUM ADERENTE FISH		
2	Fondazione Marino per l 'autismo ONLUS		
3	AMICO-DI		
4	ANGSA APS/Onlus		
5	Ambulatorio Minori di Fondazione Sospiro		
6	ACT-Italia		
7	AITNE-Associazione Italiana Terapisti della Neuro e Psicomotricita' dell'età evolutiva		
8	Opera don Orione		
9	FIDA		
10	Commissione di Albo Nazionale Educatori Professionali		
11	AITeRP		
12	SIDIN		
13	CABAU, cooperativa sociale onlus	In generale, le raccomandazioni relative agli interventi per la comunicazione e l'interazione sociale	Il Panel ritiene che i diversi interventi possono essere integrati tra di loro, se appropriato, all'interno di un progetto

		si ritengono incomplete. Nessuno dei suddetti interventi può essere suggerito in modo isolato da altri interventi comportamentali citati da queste linee guida. Proporre in modo isolato uno di questi interventi, sulla base della nostra esperienza, risulterebbe clinicamente poco utile, se non addirittura dannoso in alcuni casi, considerato il fatto che le abilità target oggetto di tali interventi non possono essere scisse da altre abilità, alcune delle quali prerequisite, da sviluppare nei minori con autismo attraverso interventi presenti in queste Linee Guida. Quindi, tali interventi non andrebbero erogati singolarmente e isolati da altri interventi in modo da favorire uno sviluppo omogeneo dell'intero profilo di abilità in base all'età. Al contrario tali interventi andrebbero suggeriti all'interno di un intervento integrato.	terapeutico complessivo che tenga conto delle caratteristiche specifiche di ogni bambino/adolescente, del suo profilo di funzionamento e del suo contesto.
14	paolo moderato IESCUM		
15	ANUPI TNPEE		
16	FLI - Federazione Logopedisti Italiani	Riteniamo utile specificare che l'intervento Theory of Mind dovrebbe essere effettuato da professionisti sanitari formati.	Il Panel ha esaminato il commento dello stakeholder e ha integrato la sezione dell'implementazione.
17	SIACSA		
18	Università degli Studi di Enna Kore		
19	Ceron Davide_ANEP		
20	AIAMC	Vale quanto detto per la raccomandazione 9.4	Il Panel osserva che lo stakeholder dichiara di inserire un commento sovrapponibile alla sezione precedente. Si veda la risposta fornita alla sezione precedente.
21	A.P.R.I.	Il termine "Theory of Mind" (ToM) fa riferimento a un'entità essenzialmente teorica. Le misure riportate negli studi rivolti alla ToM e all'intervento ed essa relativo sono misure indirette, che mancano di offrire prove sperimentali forti a sostegno dell'entità in sé e degli esiti dell'intervento su di essa basato. Non esistendo prove scientifiche solide a sostegno dell'intervento ToM al meglio delle nostre conoscenze, non ne consigliamo l'applicazione. Lo stesso dicasi per interventi basati	Il Panel ha formulato una raccomandazione a favore condizionata ed ha osservato che gli effetti desiderabili sono piccoli e gli effetti indesiderabili sono irrilevanti. La qualità delle prove è molto bassa. Al termine del processo di selezione, le informazioni sono state estratte da un totale di quatro studi clinici randomizzati (RCT) che confrontavano gli interventi comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo Theory of Mind, con TAU o nessun intervento (Begeer et al., 2011; Begeer

		sulla ToM ed erogati attraverso dispositivi tecnologici. --	et al., 2015; Holopainen et al., 2019; Vasilevska Petrovska & Trajkovski, 2019)
22	AARBA	Il termine "Theory of Mind" (ToM) fa riferimento a un'entità essenzialmente teorica. Le misure riportate negli studi rivolti alla ToM e all'intervento ed essa relativo sono misure indirette, che mancano di offrire prove sperimentali forti a sostegno dell'entità in sé e degli esiti dell'intervento su di essa basato. Non esistendo prove scientifiche solide a sostegno dell'intervento ToM al meglio delle nostre conoscenze, non ne consigliamo l'applicazione. Lo stesso dicasi per interventi basati sulla ToM ed erogati attraverso dispositivi tecnologici.	Il Panel osserva che il commento dello stakeholder n.22 si sovrappone a quello fornito dallo stalkeholder n.21 Si veda risposta fornita allo stakeholder n.21.
23	FNO TSRM e PSTRP	Si ritiene utile specificare che l'intervento Social Skills Groups dovrebbe essere effettuato da professionisti sanitari formati.	Il Panel osserva che il commento dello stakeholder n.23 si sovrappone a quello fornito dallo stalkeholder n.16 Si veda risposta fornita allo stakeholder n.16.
24	Vincenza Amato	Le persone autistiche con un iter ben supportato a livello comportamentale possono arrivare a fare dei percorsi di abilitazione ed interazione sociale, prova ne è che molte diagnosi con livello 3 sono migliorate passando a 2 e anche ad 1.	-

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.

Versione finale delle raccomandazioni

Successivamente al processo di consultazione pubblica e revisione esterna indipendente, il gruppo di lavoro ha apportato alcune modifiche nei testi di commento descrittivi e di chiarimento della Linea Guida. Nel marzo 2023 è stato condotto un aggiornamento della letteratura disponibile.

Tutti i membri del Panel e i 3 revisori esterni hanno approvato la formulazione finale della raccomandazione e i testi di accompagnamento.

Raccomandazioni finali

Raccomandazione Picture Exchange Communication System (PECS)
Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico suggerisce di usare il Picture Exchange Communication System (PECS) in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove). Nota: Il Panel riconosce che le prove esaminate sono relative ad una popolazione con livelli di linguaggio funzionale ridotti o nulli.

Raccomandazione Communication interventions involving speech-generating devices
Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico suggerisce di usare Communication interventions involving speech-generating devices (SGD) in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una

qualità molto bassa delle prove). Nota: gli interventi dovrebbero essere individualizzati sulla base delle caratteristiche del bambino, dell'età e del livello di funzionamento del linguaggio. L'intervento SGD andrebbe preso in considerazione nei bambini con livelli di linguaggio funzionale ridotti o nulli.

Raccomandazione 11.3 Social Skills Group
Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico suggerisce di usare l'intervento Social Skills Group in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove). Nota: il Panel riconosce che l'effetto potrebbe essere diverso e maggiore nei sottogruppi di bambini e adolescenti con livello di funzionamento intellettivo più alto.

Raccomandazione Theory of Mind
Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico suggerisce di usare l'intervento Theory of Mind in bambini e adolescenti con ASD (condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove). Nota: Il Panel riconosce che l'età media dei partecipanti era di 9,7 anni e due RCT dei tre considerati riportavano tra i criteri di inclusione un IQ≥70.

Raccomandazione 11.5 Theory of Mind erogato attraverso dispositivi tecnologici
Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico suggerisce di usare l'intervento Theory of Mind erogato attraverso dispositivi tecnologici in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove). Nota: il Panel osserva che gli studi presi in considerazione includevano una popolazione di età media di 8,6 anni

D2 BLOCCANTI

Quesito

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

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)

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

Strategie di ricerca per l'identificazione degli studi

È stato effettuato un aggiornamento delle ricerche sistematiche della letteratura fino a febbraio 2023, senza limitazioni di lingua. Per la strategia di ricerca per gli effetti desiderabili ed indesiderabili sono stati inoltre ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli identificati attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov). Per l'identificazione di studi riguardanti l'accettabilità, i valori, l'equità, la fattibilità, le risorse economiche degli interventi è stata effettuata la ricerca sistematica della letteratura consultando le banche dati, in combinazione con le strategie sviluppate per l'identificazione degli studi sull'efficacia degli interventi.

Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 2 of 12, February 2023

#1MeSH descriptor: [Child Development Disorders, Pervasive] explode all trees
#2asperger*
#3(autis* or ASD or ASDs):ti,ab,kw
#4kanner*
#5((pervasiv* NEXT development* NEXT disorder*) OR PDD or PDDs):ti,ab,kw
#6#1 or #2 or #3 or #4 # or #5
#7MeSH descriptor: [Antipsychotic Agents] explode all trees
#8MeSH descriptor: [Butyrophenones] explode all trees
#9MeSH descriptor: [Phenothiazines] 2 tree(s) exploded
#10MeSH descriptor: [Thioxanthenes] explode all trees
#11(anti next psychotic*) or antipsychotic*:ti,ab,kw
#12Amisulprid*
#13Aripiprazol*
#14Asenapin*
#15Blonanserin
#16Chlorpromazin*
#17Chlorprothixen*
#18Clotiapin*
#19Clozapin*
#20Droperidol
#21Flupentixol
#22Fluphenazin*
#23Haloperidol
#24Iloperidon*
#25Levomepromazin*
#26Loxapin*
#27Lurasidon*
#28Melperon*
#29Mesoridazin*

#30Molindon*
#31Mosapramin*
#32Olanzapin*
#33Paliperidon*
#34Periciazin*
#35Perospiron*
#36Pimozid*
#37Prochlorperazin*
#38Promazin*
#39Quetiapin*
#40Remoxiprid*
#41Risperidon*
#42Sertindol*
#43Sulpirid*
#44Thioproperazin*
#45Thioridazin*
#46Thiothixen*
#47Tiaprid*
#48Trifluoperazin*
#49Ziprasidon*
#50Zotepin*
#51Zuclopenthixol
#52{or #7-#51}
#53#6 and #52
#54MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees
#55MeSH descriptor: [Adolescent Medicine] explode all trees
#56MeSH descriptor: [Child] explode all trees
#57MeSH descriptor: [Minors] explode all trees
#58MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees
#59MeSH 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 with Publication Year from 2019 to present, with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to present, in Trials

CENTRAL (issue 2, 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. #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

Ovid MEDLINE February 17, 2023

1 exp Child Development Disorders, Pervasive/
2 (autis* or ASD or ASDs or PDD or PDDs).tw.
3 pervasive developmental disorder$.tw.
4 asperg$.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 exp Antipsychotic Agents/
13 exp BUTYROPHENONES/
14 exp PHENOTHIAZINES/
15 exp THIOXANTHENES/
16 (anti psychotic* or antipsychotic*).mp.
17 amisulprid$.mp.
18 aripiprazol*.mp.
19 asenapin*.mp.
20 Blonanserin.mp.
21 Chlorpromazin*.mp.
22 Chlorprothixen*.mp.
23 Clotiapin*.mp.
24 Clozapin*.mp.
25 Droperidol.mp.
26 Flupentixol.mp.
27 Fluphenazin*.mp.
28 Haloperidol.mp.
29 Iloperidon*.mp.
30 Levomepromazin*.mp.
31 Loxapin*.mp.
32 Lurasidon*.mp.
33 Melperon*.mp.
34 Mesoridazin*.mp.
35 Molindon*.mp.
36 Mosapramin*.mp.
37 Olanzapin*.mp.
38 Paliperidon*.mp.
39 Periciazin*.mp.
40 Perospiron*.mp.
41 Pimozid*.mp.
42 Prochlorperazin*.mp.
43 Promazin*.mp.
44 Quetiapin*.mp.
45 Remoxiprid*.mp.
46 Risperidon*.mp.
47 Sertindol*.mp.
48 Sulpirid*.mp.

49 Thioproperazin*.mp.
50 Thioridazin*.mp.
51 Thiothixen*.mp.
52 Tiaprid*.mp.
53 Trifluoperazin*.mp.
54 Ziprasidon*.mp.
55 Zotepin*.mp.
56 Zuclopenthixol.mp.
57 Mesoridazin*.mp.
58 or/12-57
59 11 and 58
60 randomized controlled trial.pt.
61 controlled clinical trial.pt.
62 randomi#ed.ab.
63 placebo$.ab.
64 drug therapy.fs.
65 randomly.ab.
66 trial.ab.
67 groups.ab.
68 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67
69 59 and 68
70 limit 69 to yr="2019 -Current"

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/
2. (autis* or ASD or ASDs or PDD or PDDs).tw.
3. pervasive developmental disorder$.tw.
4. asperg$.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. exp Antipsychotic Agents/
13. exp BUTYROPHENONES/

14. exp PHENOTHIAZINES/
15. exp THIOXANTHENES/
16. (anti psychotic* or antipsychotic*).mp.
17. amisulprid$.mp.
18. aripiprazol*.mp.
19. asenapin*.mp.
20. Blonanserin.mp.
21. Chlorpromazin*.mp.
22. Chlorprothixen*.mp.
23. Clotiapin*.mp.
24. Clozapin*.mp.
25. Droperidol.mp.
26. Flupentixol.mp.
27. Fluphenazin*.mp.
28. Haloperidol.mp.
29. Iloperidon*.mp.
30. Levomepromazin*.mp.
31. Loxapin*.mp.
32. Lurasidon*.mp.
33. Melperon*.mp.
34. Mesoridazin*.mp.
35. Molindon*.mp.
36. Mosapramin*.mp.
37. Olanzapin*.mp.
38. Paliperidon*.mp.
39. Periciazin*.mp.
40. Perospiron*.mp.
41. Pimozid*.mp.
42. Prochlorperazin*.mp.
43. Promazin*.mp.
44. Quetiapin*.mp.
45. Remoxiprid*.mp.
46. Risperidon*.mp.
47. Sertindol*.mp.
48. Sulpirid*.mp.
49. Thioproperazin*.mp.
50. Thioridazin*.mp.
51. Thiothixen*.mp.
52. Tiaprid*.mp.
53. Trifluoperazin*.mp.
54. Ziprasidon*.mp.
55. Zotepin*.mp.

56. Zuclopenthixol.mp.
57. Mesoridazin*.mp.
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
59. 11 and 58
60. randomized controlled trial.pt.
61. controlled clinical trial.pt.
62. randomi#ed.ab.
63. placebo$.ab.
64. drug therapy.fs.
65. randomly.ab.
66. trial.ab.
67. groups.ab.
68. 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67
69. 59 and 68

Embase 2023 February 17

1 (autis* or ASD or ASDs).ti,ab.
2 PDD.ti,ab.
3 pervasive developmental disorder$.tw.
4 kanner$.tw.
5 (asperg$ not aspergill$).tw.
6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
7 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
8 (child* or schoolchild* or kid or kids or toddler* or adoles* or teen*or boy* or girl* or minors* or underag* or under age or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or preschool* or schoolage).tw.
9 (school adj2 age*).ti,ab.
10 7 or 8 or 9
11 6 and 10
12 exp neuroleptic agent/
13 (anti psychotic* or antipsychotic*).mp.
14 amisulprid$.mp.
15 aripiprazol*.mp.
16 asenapin*.mp.
17 Blonanserin.mp.
18 Chlorpromazin*.mp.
19 Chlorprothixen*.mp.
20 Clotiapin*.mp.

21 Clozapin*.mp.
22 Droperidol.mp.
23 Flupentixol.mp.
24 Fluphenazin*.mp.
25 Haloperidol.mp.
26 Iloperidon*.mp.
27 Levomepromazin*.mp.
28 Loxapin*.mp.
29 Lurasidon*.mp.
30 Melperon*.mp.
31 Mesoridazin*.mp.
32 Molindon*.mp.
33 Mosapramin*.mp.
34 Olanzapin*.mp.
35 Paliperidon*.mp.
36 Periciazin*.mp.
37 Perospiron*.mp.
38 Pimozid*.mp.
39 Prochlorperazin*.mp.
40 Promazin*.mp.
41 Quetiapin*.mp.
42 Remoxiprid*.mp.
43 Risperidon*.mp.
44 Sertindol*.mp.
45 Sulpirid*.mp.
46 Thioproperazin*.mp.
47 Thioridazin*.mp.
48 Thiothixen*.mp.
49 Tiaprid*.mp.
50 Trifluoperazin*.mp.
51 Ziprasidon*.mp.
52 Zotepin*.mp.
53 Zuclopenthixol.mp.
54 Mesoridazin*.mp.
55 or/12-54
56 11 and 55
57 exp clinical trial/
58 exp crossover procedure/
59 exp double blind procedure/
60 exp controlled clinical trial/
61 (placebo or assign* or allocat* or volunteer* or random* or factorial* or crossover).ti,ab.

62 ((singl$ or doubl$ or trebl$ or tripl$) adj3 (blind$ or mask$)).tw.
63 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62
64 56 and 63
65 limit 64 to yr="2019 -Current"

Embase (via embase.com), 1947 to 2018 October 26

1 (autis* or ASD or ASDs).ti,ab.
2 PDD.ti,ab.
3 pervasive developmental disorder$.tw.
4 kanner$.tw.
5 (asperg$ not aspergill$).tw.
6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
7 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
8 (child* or schoolchild* or kid or kids or toddler* or adoles* or teen*or boy* or girl* or minors* or underag* or under age or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or preschool* or schoolage).tw.
9 (school adj2 age*).ti,ab.
10 7 or 8 or 9
11 6 and 10
12 exp clinical trial/
13 exp crossover procedure/
14 exp double blind procedure/
15 exp controlled clinical trial/
16 (placebo or assign* or allocat* or volunteer* or random* or factorial* or crossover).ti,ab.
17 ((singl$ or doubl$ or trebl$ or tripl$) adj3 (blind$ or mask$)).tw.
18 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17
19 exp neuroleptic agent/
20 (anti psychotic* or antipsychotic*).mp.
21 amisulprid$.mp.
22 aripiprazol*.mp.
23 asenapin*.mp.
24 Blonanserin.mp.
25 Chlorpromazin*.mp.
26 Chlorprothixen*.mp.
27 Clotiapin*.mp.
28 Clozapin*.mp.
29 Droperidol.mp.
30 Flupentixol.mp.
31 Fluphenazin*.mp.
32 Haloperidol.mp.

33 Iloperidon*.mp.
34 Levomepromazin*.mp.
35 Loxapin*.mp.
36 Lurasidon*.mp.
37 Melperon*.mp.
38 Mesoridazin*.mp.
39 Molindon*.mp.
40 Mosapramin*.mp.
41 Olanzapin*.mp.
42 Paliperidon*.mp.
43 Periciazin*.mp.
44 Perospiron*.mp.
45 Pimozid*.mp.
46 Prochlorperazin*.mp.
47 Promazin*.mp.
48 Quetiapin*.mp.
49 Remoxiprid*.mp.
50 Risperidon*.mp.
51 Sertindol*.mp.
52 Sulpirid*.mp.
53 Thioproperazin*.mp.
54 Thioridazin*.mp.
55 Thiothixen*.mp.
56 Tiaprid*.mp.
57 Trifluoperazin*.mp.
58 Ziprasidon*.mp.
59 Zotepin*.mp.
60 Zuclopenthixol.mp.
61 Mesoridazin*.mp.
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
63 11 and 18 and 62

Web of Science Timespan: 2019-01-01 to 2023-02-21

1: TI=(autis* or asperger* or “pervasive developmental “ or (pervasive NEAR/3 child)) OR 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: #1 AND #2 AND #3
5: #1 AND #2 AND #3Timespan: 2019-01-01 to 2023-02-21

Web of Science (via THOMSON REUTERS) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years (until 2019)

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

APA PsycInfo February Week 2 2023

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 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 (anti psychotic* or antipsychotic*).mp.
13 amisulprid$.mp.
14 aripiprazol*.mp.
15 asenapin*.mp.
16 Blonanserin.mp.
17 Chlorpromazin*.mp.
18 Chlorprothixen*.mp.
19 Clotiapin*.mp.
20 Clozapin*.mp.
21 Droperidol.mp.
22 Flupentixol.mp.
23 Fluphenazin*.mp.
24 Haloperidol.mp.
25 Iloperidon*.mp.
26 Levomepromazin*.mp.
27 Loxapin*.mp.
28 Lurasidon*.mp.
29 Melperon*.mp.
30 Mesoridazin*.mp.
31 Molindon*.mp.
32 Mosapramin*.mp.
33 Olanzapin*.mp.
34 Paliperidon*.mp.
35 Periciazin*.mp.
36 Perospiron*.mp.
37 Pimozid*.mp.
38 Prochlorperazin*.mp.
39 Promazin*.mp.
40 Quetiapin*.mp.
41 Remoxiprid*.mp.
42 Risperidon*.mp.
43 Sertindol*.mp.
44 Sulpirid*.mp.
45 Thioproperazin*.mp.
46 Thioridazin*.mp.
47 Thiothixen*.mp.
48 Tiaprid*.mp.

49 Trifluoperazin*.mp.
50 Ziprasidon*.mp.
51 Zotepin*.mp.
52 Zuclopenthixol.mp.
53 Mesoridazin*.mp.
54 or/12-53
55 11 and 54
56 exp Clinical Trials/
57 (placebo or assign* or allocat* or volunteer* or random* or factorial* or crossover).ti,ab.
58 ((singl$ or doubl$ or trebl$ or tripl$) adj3 (blind$ or mask$)).tw.
59 56 or 57 or 58
60 55 and 59
61 limit 60 to yr="2019 -Current"

PsycINFO (via EBSCO HOST), 1806 to 2018 October 26

1 (autis* or ASD or ASDs).ti,ab.
2 PDD.ti,ab.
3 pervasive developmental disorder$.tw.
4 kanner$.tw.
5 (asperg$ not aspergill$).tw.
6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
7 exp child/ or adolescent/ or pediatrics/
8 (child* or schoolchild* or kid or kids or toddler* or adoles* or teen*or boy* or girl* or minors* or underag* or under age or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or preschool* or schoolage).tw.
9 (school adj2 age*).ti,ab.
10 7 or 8 or 9
11 6 and 10
12 exp clinical trial/
13 (placebo or assign* or allocat* or volunteer* or random* or factorial* or crossover).ti,ab.
14 ((singl$ or doubl$ or trebl$ or tripl$) adj3 (blind$ or mask$)).tw.
15 (anti psychotic* or antipsychotic*).mp.
16 amisulprid$.mp.
17 aripiprazol*.mp.
18 asenapin*.mp.
19 Blonanserin.mp.
20 Chlorpromazin*.mp.
21 Chlorprothixen*.mp.
22 Clotiapin*.mp.

23 Clozapin*.mp.
24 Droperidol.mp.
25 Flupentixol.mp.
26 Fluphenazin*.mp.
27 Haloperidol.mp.
28 Iloperidon*.mp.
29 Levomepromazin*.mp.
30 Loxapin*.mp.
31 Lurasidon*.mp.
32 Melperon*.mp.
33 Mesoridazin*.mp.
34 Molindon*.mp.
35 Mosapramin*.mp.
36 Olanzapin*.mp.
37 Paliperidon*.mp.
38 Periciazin*.mp.
39 Perospiron*.mp.
40 Pimozid*.mp.
41 Prochlorperazin*.mp.
42 Promazin*.mp.
43 Quetiapin*.mp.
44 Remoxiprid*.mp.
45 Risperidon*.mp.
46 Sertindol*.mp.
47 Sulpirid*.mp.
48 Thioproperazin*.mp.
49 Thioridazin*.mp.
50 Thiothixen*.mp.
51 Tiaprid*.mp.
52 Trifluoperazin*.mp.
53 Ziprasidon*.mp.
54 Zotepin*.mp.
55 Zuclopenthixol.mp.
56 Mesoridazin*.mp.
57 *patient participation/
58 (choice or choices).ti.
59 value*.ti.
60 health state values.ti,ab.
61 valuation*.ti.
62 expectation*.ti,ab.
63 attitude*.ti,ab.
64 acceptab*.ti,ab.

65 point of view.ti,ab.
66 patient* participation.ti,ab.
67 user* participation.ti,ab.
68 user* perspective*.ti,ab.
69 patient* perce*.ti,ab.
70 user* perce*.ti,ab.
71 user view*.ti,ab.
72 patient* view*.ti,ab.
73 patient preference.mp.
74 12 or 13 or 14
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
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
77 11 and 74 and 75
78 11 and 74 and 76.

Sono stati inoltre ricercati studi sperimentali in corso e studi non pubblicati sui seguenti siti online (2019):

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

Clinicaltrials.gov Last update posted ≥ 2019
Studies With Results | Interventional Studies | Autism Spectrum Disorder | Antipsychotic Agents | Child
Also searched for Antipsychotic, Autistics, Drug and more. See Search Details
Applied Filters: With Results; Interventional Child (birth–17); Last update posted ≥ 2019

ICTRP February 20, 2023
Condition: autism OR autistic OR ASD
Intervention: antipsychotic*
Applied Filters: "Search for clinical trials in children"

Processo di selezione degli studi di efficacia e sicurezza

Prisma flow diagram 2019

Update 2023

Tabella studi esclusi aggiornamento 2023

Studio	Motivo di esclusione
Baribeau D, Vorstman J, Anagnostou E. Novel treatments in autism spectrum disorder. Current Opinion in Psychiatry. 2022;35(2):101-10.	RS che include studi già considerati nella precedente versione
Breaux R, Baweja R, Eadeh HM, Shroff DM, Cash AR, Swanson CS, et al. Systematic Review and Meta-analysis: Pharmacological and Non-pharmacological Interventions for Persistent Non-episodic Irritability. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2022.	RS che include studi già considerati nella precedente versione

Chez M, Kile S, Lepage C, Parise C, Benabides B, Hankins A. A Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Crossover, Pilot Study of the Effects of Dextromethorphan/Quinidine for the Treatment of Neurobehavioral Symptoms in Adults with Autism. Journal of Autism and Developmental Disorders. 2020;50(5):1532-8.	Tipo di intervento
Clavenna A, Cartabia M, Fortino I, Leoni O, Bonati M. Delay in pharmacological treatment of autistic children after recognition of the disorder. European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 2022;65:54-5.	Tipo di intervento
DeVane CL, Charles JM, Abramson RK, Williams JE, Carpenter LA, Raven S, et al. Pharmacotherapy of Autism Spectrum Disorder: results from the Randomized BAART Clinical Trial. Pharmacotherapy. 2019;39(6):626-35.	Tipo di confronto
Fieiras C, Chen MH, Escobar Liquitay CM, Meza N, Rojas V, Franco JVA, et al. Risperidone and aripiprazole for autism spectrum disorder in children: An overview of systematic reviews. BMJ Evidence-Based Medicine. 2022:bmjebm-2021-111804.	Tipo di disegno di studio: overview di RS
Fieiras C, Chen MH, Escobar Liquitay CM, Meza N, Rojas V, Franco JVA, et al. Risperidone and aripiprazole for autism spectrum disorder in children: an overview of systematic reviews. BMJ evidence-based medicine. 2023;28(1):7-14.	Tipo di disegno di studio: overview di RS
Garel N, Joober R. Treatment of first-episode psychosis in patients with autism-spectrum disorder and intellectual deficiency. Journal of psychiatry & neuroscience : JPN. 2019;44(6):E31-E2.	Tipo di disegno di studio: non RCT e tipo di popolazione
Jay J, Sareen A, Hassan N, Dumlao N, Jose K, Haza I, et al. Tolerability of Ziprasidone Use in Children and Adolescents: A Prisma Model: Systematic Review and Meta-Analysis. European Psychiatry. 2022;65(Supplement 1):S142.	Tipo di popolazione: popolazione mista aggregata
Maniram J, Karrim SBS, Oosthuizen F, Wiafe E. Pharmacological management of core symptoms and comorbidities of autism spectrum disorder in children and adolescents: A systematic review. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2022;18:1629-44.	RS che include studi già considerati nella precedente versione
Mano-Sousa BJ, Pedrosa AM, Alves BC, Galduroz JCF, Belo VS, Chaves VE, et al. Effects of Risperidone in Autistic Children and Young Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. Current neuropharmacology. 2021;19(4):538-52.	RS che include studi già considerati nella precedente versione
Rodrigues R, Lai M-C, Beswick A, Gorman DA, Anagnostou E, Szatmari P, et al. Practitioner Review: Pharmacological treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children and youth with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines. 2021;62(6):680-700.	RS che include studi già considerati nella precedente versione
Salazar de Pablo G, Pastor Jorda C, Vaquerizo-Serrano J, Moreno C, Cabras A, Arango C, et al. Systematic Review and Meta-analysis: Efficacy of Pharmacological Interventions for Irritability and Emotional Dysregulation in Autism Spectrum Disorder and Predictors of Response. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2023;62(2):151-68.	RS che include studi già considerati nella precedente versione
Yu YJ, Chaulagain A, Pedersen SA, Lydersen S, Leventhal BL, Szatmari P, et al. Pharmacotherapy of restricted/repetitive behavior in autism spectrum disorder:a systematic review and meta-analysis. Bmc Psychiatry. 2020;20(1).	RS che include studi già considerati nella precedente versione

Evidence to Decision Framework

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare i D2 bloccanti vs non utilizzare D2 bloccanti?	
POPOLAZIONE:	Bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD)
INTERVENTO:	Utilizzo di D2 bloccanti
CONFRONTO:	Non utilizzo di D2 bloccanti
ESITI PRINCIPALI:	Sintomatologia nucleare (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi); Iperattività, inattenzione, oppositività, disturbi dirompenti del comportamento; Autoaggressività; Sintomatologia nucleare (comunicazione sociale, interazione sociale); Disregolazione emotiva (Irritabilità); Ansia; Funzionamento globale, Miglioramento globale; Ossessioni, Compulsioni; Eventi avversi gravi; Eventi avversi; Drop-out; Drop-out dovuti ad eventi avversi
SETTING:	Ambulatoriale e Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Servizio Sanitario Nazionale
BACKGROUND:	Linee Guida ISS sulla diagnosi e trattamento di bambini ed adolescenti con ASD
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy dell'Istituto Superiore di Sanità relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del Panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Arduino Maurizio Giuseppe, Bellosio Cristina, Biasci Sandra, Buono Serafino, Cordò Concetta, Di Tommaso Emanuela, Duff Clelia Maria, Felici Claudia, Massagli Angelo, Nardocci Francesco, Reali Laura, Schunemann Holger, Tancredi Raffaella, Venturini Lorella Membri del Panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: Cappa Corrado, Molteni Massimo, Zuddas Alessandro Membri assenti: Valeri Giovanni Tutti i membri hanno approvato la formulazione del testo della raccomandazione sottoposta a consultazione pubblica, revisione esterna e la formulazione finale del testo della raccomandazione integrata dalla nota esplicativa del contesto di implementazione.

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Si veda testo **Premessa D2 bloccanti** della sezione **INTERVENTI TERAPEUTICI FARMACOLOGICI** della Linea Guida	

Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Irrilevanti ○ Piccoli ● Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non lo so	Si veda **Appendice A**	

Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Grandi ● Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non lo so	Si veda la tabella che segue e **Appendice B**	

Tabella 1 – *Tassi di insorgenza annua per evento avverso e farmaco utilizzato*

	ALOPERIDOLO	ARIPIPRAZOLO	LURASIDONE	OLANZAPINA	RISPERIDONE
Dolore addominale	0,00%	5,15%	0,00%	0,00%	10,92%
Aggressività	0,00%	2,13%	0,00%	0,00%	0,00%
Acatisia	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Anoressia	1,75%	0,00%	0,00%	0,00%	10,00%
Ansietà	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	24,49%
Apatia	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	12,50%
Lividi	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	12,50%
Costipazione	0,00%	13,79%	3,60%	25,00%	17,65%
Tosse	0,00%	7,27%	5,00%	0,00%	15,00%
Sonnolenza	94,74%	20,69%	0,00%	0,00%	16,67%
Diminuzione dell'appetito	3,51%	10,37%	0,00%	8,33%	13,46%
Diarrea	0,00%	8,51%	0,00%	0,00%	18,37%
Vertigini	0,00%	3,45%	0,00%	0,00%	13,92%
Scialorrea	6,14%	11,62%	0,00%	0,00%	31,65%
Bocca secca	1,75%	6,90%	0,00%	11,11%	18,37%
Discinesia	0,00%	3,45%	0,00%	0,00%	10,13%
Distonia	30,62%	10,34%	0,00%	0,00%	3,13%
Dolore all'orecchio	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	4,08%
Enuresi	3,51%	3,30%	0,00%	0,00%	30,81%
Epistassi	0,00%	3,03%	0,00%	0,00%	0,00%
Disordini extrapiramidali	0,00%	7,27%	0,00%	0,00%	0,00%
Fatica	0,00%	14,58%	5,00%	0,00%	31,00%
Gastroenterite	0,00%	2,13%	0,00%	0,00%	0,00%
Gastroenterite virale	0,00%	3,03%	0,00%	0,00%	0,00%
Mal di testa	0,00%	7,55%	0,00%	8,33%	15,73%
Ipersonnia	0,00%	3,03%	0,00%	19,44%	0,00%
Aumento dell'appetito	0,00%	15,39%	0,00%	25,00%	47,90%
Aumento della sete	0,00%	3,03%	0,00%	0,00%	12,24%
Sintomi simil-influenzali	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	10,00%
Insonnia	0,00%	6,38%	0,00%	0,00%	14,61%
Prurito	0,00%	10,34%	0,00%	0,00%	0,00%
Letargia	0,00%	6,06%	0,00%	0,00%	0,00%
Rigidità muscolare	0,00%	10,20%	0,00%	0,00%	0,00%
Congestione nasale	0,00%	4,25%	0,00%	0,00%	51,02%
Nasofaringite	0,00%	13,13%	8,00%	0,00%	22,47%
Nausea	0,00%	4,98%	5,00%	22,22%	7,59%
Nervosismo	28,51%	0,00%	0,00%	0,00%	3,33%
Pirexia/Febbre	0,00%	8,96%	0,00%	0,00%	20,00%
Eruzione cutanea	1,75%	2,42%	0,00%	0,00%	0,00%
Irrequietezza	5,26%	3,45%	0,00%	0,00%	6,33%
Rinite	0,00%	0,00%	0,00%	8,33%	27,90%
Rinorrea	0,00%	4,85%	0,00%	0,00%	0,00%
Aumento salivazione	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	10,00%
Ipersecrezione salivare	0,00%	6,67%	0,00%	33,33%	0,00%
Sedazione	0,00%	25,23%	4,00%	0,00%	0,00%
Irritazione cutanea	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	22,45%
Disturbi del sonno	5,70%	0,00%	0,00%	0,00%	22,45%
Lentezza	18,42%	13,79%	0,00%	0,00%	13,33%
Sonnolenza	0,00%	17,78%	12,00%	55,56%	59,55%
Gola infiammata	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	10,20%
Tachicardia	1,75%	6,90%	0,00%	0,00%	10,08%
Tremore	8,77%	9,93%	0,00%	0,00%	10,92%
Vomito	0,00%	11,48%	18,00%	0,00%	19,33%
Aumento di peso	8,77%	4,24%	5,00%	108,36%	10,00%
Riduzione dell'attenzione	1,75%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Aumento attività motoria	3,07%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Pallore	5,26%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Reazione da	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Tossicità	3,51%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Iperlacrimazione	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	8,33%
Incontinenza	3,51%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	La qualità delle prove è stata abbassata principalmente per la presenza di rischi di distorsione negli studi e per imprecisione.	Il Panel ha discusso e condiviso in sede di meeting il giudizio bassa

Valori C'è inqualità o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
● Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità	La ricerca sistematica di letteratura aggiornata alla data del 20 febbraio 2023, ha portato all'identificazione di due studi (McConachie *et al.*, 2015; McConachie *et al.*, 2018) che riportano i risultati di un progetto (il progetto MeASURe) che aveva i seguenti obiettivi: a. Identificare ed esaminare gli strumenti utilizzati per la valutazione degli esiti in bambini con disturbo dello spettro autistico; b. Identificare quali esiti sono importanti per i genitori di bambini con ASD per il monitoraggio dei progressi nel tempo. Per rispondere a questi due obiettivi il progetto prevedeva: 1) una revisione della letteratura qualitativa, usando le banche dati MEDLINE, CINAHL e PsycINFO (fino a dicembre 2012); 2) una consultazione - tramite gruppi e via e-mail – con le famiglie di bambini ed adolescenti con ASD; 3) un sondaggio attraverso reti di professionisti della salute, dell'istruzione e ricercatori per esplorare quali esiti sono più spesso misurati dai professionisti della prima infanzia nel monitorare i progressi dei bambini. <u>Risultati</u> È stata riscontrata una notevole differenza tra gli esiti valutati importanti dai genitori e gli esiti più frequentemente misurati da clinici e educatori. L'esperienza dei genitori con i loro figli li portano a enfatizzare risultati come il benessere emotivo dei bambini ed il loro funzionamento all'interno del nucleo famigliare. I clinici e gli educatori hanno riconosciuto di essere portati a misurare, invece, ciò per cui hanno gli strumenti. Inoltre, hanno riconosciuto che la loro pratica è influenzata da un'enfasi sulle caratteristiche dei sintomi core che definiscono lo spettro del disturbo autistico e sui disturbi del comportamento; quindi, sono più portati a pensare come il bambino agisce sull'ambiente piuttosto che vedere come il bambino è influenzato dall'ambiente. In seguito alla consultazione con i genitori, sono stati selezionati e discussi gli esiti legati a difficoltà funzionali, indicatori di livelli di attività, indicatori di relazioni sociali ed esiti legati alla famiglia. Nella figura che segue sono riportati i primi 10 esiti con la seguente gerarchia, dal primo all'ultimo in ordine di importanza.	

Esito	Rank
Felicità	1
Ansia	2
Disagio se si viene toccati, ipersensibilità a luci o rumori troppo forti	3,5
Auto stima	3,5
Angoscia	5
Comprensione di immagini e risoluzione di problemi utilizzando il ragionamento visivo	7
Relazioni con fratelli e sorelle	7
Stress genitoriale (insonnia, sintomi fisici)	7
Aggressività	10
Insonnia notturna	10
Esclusione sociale	10

Bibliografia

- McConachie H, Parr JR, Glod M, Hanratty J, Livingstone N, Oono IP, Robalino S, Baird G, Beresford B, Charman T, Garland D, Green J, Gringras P, Jones G, Law J, Le Couteur AS, Macdonald G, McColl EM, Morris C, Rodgers J, Simonoff E, Terwee CB, Williams K. Systematic review of tools to measure outcomes for young children with autism spectrum disorder. *Health Technol Assess*. 2015 Jun;19(41):1-506
- McConachie H, Livingstone N, Morris C, Beresford B, Le Couteur A, Gringras P, Garland D, Jones G, Macdonald G, Williams K, Parr JR. Parents Suggest Which Indicators of Progress and Outcomes Should be Measured in Young Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018 Apr;48(4):1041-1051

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so	Per ciò che concerne gli effetti desiderabili i D2 bloccanti probabilmente riducono: -la sintomatologia core ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi) - Ossessioni, Compulsioni - Iperattività, inattenzione, comportamenti oppositivi, disturbi dirompenti del comportamento. Il trattamento con i D2 bloccanti potrebbe ridurre: -la sintomatologia core ASD (comunicazione sociale, interazione sociale). - dis-regolazione emotiva (Irritabilità) e potrebbe avere un effetto positivo sul funzionamento e sul miglioramento globale. L'evidenza è molto incerta circa l'effetto del trattamento con i D2 bloccanti sull'auto-aggressività e sull'ansia. Per ciò che concerne gli effetti indesiderabili i D2 bloccanti probabilmente aumentano il rischio di eventi avversi e probabilmente riducono i drop-out. Il trattamento con i D2 bloccanti sembra influisca poco o per nulla sui drop-out dovuti ad eventi avversi. L'evidenza è molto incerta circa l'effetto del trattamento con i D2 bloccanti sul rischio di eventi avversi gravi. Per quanto attiene ai valori, i due studi inclusi hanno riscontrato una notevole differenza tra gli esiti valutati importanti dai genitori e gli esiti più frequentemente misurati da clinici ed educatori	

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Costi molto elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non so	Vedi report analisi economica	

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Vedi report analisi economica	

Costo efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso	Vedi report analisi economica	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ● Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non lo so	La ricerca sistematica della letteratura, aggiornata alla data del 20 febbraio 2023, non ha identificato nessuno studio che riportasse dati riguardanti l'equità relativamente all'utilizzo di D2 bloccanti in bambini e adolescenti nello spettro autistico.	La possibilità di accesso alle cure e i costi legati all'intervento e al follow-up sono aspetti importanti da prendere in considerazione. Avere minore accesso ai fornitori di assistenza sanitaria e dover sostenere dei costi per ricevere

		assistenza (in particolare quella legata agli effetti collaterali dell'intervento) sono condizioni di svantaggio. Inoltre, è prevedibile molta variabilità in termini di impatto sull'equità.

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali Stakeholder?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non lo so	La ricerca sistematica della letteratura aggiornata a febbraio 2023 ha portato all'identificazione di cinque studi (Alfageh *et al.*, 2019; Bowker *et al.*, 2011; Downs *et al.*, 2016; Jobski *et al.*, 2017; Tierney *et al.*, 2007) che riportavano dati sull'accettabilità dell'intervento. 1) Uno studio (Jobski *et al.*, 2017) ha riportato i risultati di una revisione sistematica della letteratura sull'utilizzo degli psicofarmaci nelle persone con disturbo dello spettro autistico, identificando 47 studi che si riferivano nel complesso a più di 300.000 persone. In 15 dei 35 studi inclusi dalla revisione, gli antipsicotici erano tra i farmaci più somministrati: il 46% dei bambini considerati assumeva psicofarmaci, con una prevalenza d'uso mediana di antipsicotici pari al 17%. Il 22% dei bambini assumeva più psicofarmaci contemporaneamente. L'utilizzo di terapia psicofarmacologica aumenta con l'età. Vengono ipotizzate più cause alla base di questo fenomeno: a) lo sviluppo, durante la crescita, di modelli comportamentali problematici, accompagnati da un aumento della forza fisica; b) la minor reticenza alla somministrazione di farmaci da parte di medici e genitori; c) l'aver già esaurito i tentativi con trattamenti alternativi quali le tecniche comportamentali. 2) Uno studio inglese (Downs *et al.*, 2016) che ha arruolato una coorte di 3.482 bambini ed adolescenti nello spettro autistico, ha evidenziato che il 10% del campione faceva uso di antipsicotici, principalmente Risperidone (55%) e Aripiprazolo (32%), associata ad una terapia psico-sociale. Sono stati individuati i seguenti predittori sociodemografici dell'uso di antipsicotici: l'età adolescenziale (OR 1.11, IC 95 % da 1.05 a 1.16), un basso funzionamento adattivo desunto dalla scala CGAS (OR 0.96, IC 95% da 0.95 a 0.97), comportamenti aggressivi e autolesionistici (OR 1.85, IC 95% da 1.30 a 2.63) e la preoccupazione del genitore per la sintomatologia (OR 2.02, IC 95% da 1.27 a 3.22). Tra i predittori clinici figuravano invece l'iperattività (OR 1.44, IC 95 % da	

	1.01 a 2.06), la depressione (OR 2.36, IC 95 % da 1.37 a 4.09), i sintomi ossessivo-compulsivi (OR 2.31, IC 95 % da 1.16 a 4.61), i tic (OR 2.76, IC 95 % da 1.09 a 6.95), la disabilità intellettiva (OR 1.68, IC 95 % da 1.11 a 2.53) e ovviamente la psicosi (OR 5.71, IC 95 % da 3.3 a 10.6). 3) Un altro studio (Bowker *et al.*, 2011) ha effettuato una rilevazione tramite somministrazione di questionari per indagare le motivazioni alla base della scelta terapeutica dei genitori di bambini ed adolescenti nello spettro autistico e la loro percezione dei cambiamenti in seguito alla terapia assunta. Sono stati raccolti 970 questionari (93% dal Nord America), il 96,4% relativo a bambini ed adolescenti nello spettro e compilati dai genitori. Dalla rilevazione è emerso che il 77% aveva ricevuto una terapia per il trattamento ASD nel corso della vita, con una frequenza maggiore nel Nord America (76,7%) rispetto al resto del mondo (57,1%). Solo il 14,6% faceva uso di farmaci. In base alla valutazione del genitore sull'efficacia del trattamento, l'area di funzionamento che più traeva vantaggio dalla terapia farmacologica era quella comportamentale (31,9%), mentre un numero minore di genitori indicava un maggiore giovamento nelle aree cognitiva (16,3%), attentiva (14,2%), linguistica (12,8%), sociale (11,3%) e fisica (3,5%). La terapia farmacologica risultava essere il trattamento interrotto più di frequente (20%), e le ragioni per l'interruzione erano principalmente la mancanza di efficacia (43% dei casi di discontinuazione, e cioè il 17% tra tutti quelli che avevano utilizzato almeno una volta la terapia farmacologica) e gli eventi avversi (29% dei casi di discontinuazione, e 11% di tutti coloro che avevano utilizzato almeno una volta terapia farmacologica). Lo stesso studio riporta che tra i fattori che i genitori ritengono determinanti nella scelta della tipologia di trattamento per i figli nello spettro autistico, vi erano: a) le opinioni relative alle cause che provocano il disturbo; b) lo stile genitoriale; c) lo stile di vita; d) lo status socioeconomico; e) la facilità di accesso ai servizi e alle cure; f) l'impatto dei media e le testimonianze di altre famiglie. Lo studio conclude che l'evidenza scientifica non è, per i genitori, determinante per la scelta dei trattamenti. Infatti, le terapie supportate da prove di efficacia spesso sono sottoutilizzate, mentre frequentemente si ricorre a trattamenti non evidence-based che, in alcuni casi, possono essere anche potenzialmente dannosi. Lo studio conclude che la comunità scientifica ha la responsabilità di esplorare tutte le strade possibili per aiutare i genitori a prendere decisioni ben informate. 4) Un'indagine (Tierney *et al.*, 2007), effettuata attraverso la somministrazione di questionari, ha riscontrato le seguenti correlazioni tra soddisfazione del genitore e caratteristiche demografiche: a) il basso reddito era associato a scarsa soddisfazione riguardo al numero di visite (p=0,003);	

	b) il QI ≥45 del figlio e l'etnia bianca era associato a scarsa soddisfazione riguardo i test di apprendimento (p=0,043); c) il titolo di studio inferiore a quello universitario era associato a scarsa soddisfazione riguardo la valutazione comportamentale (p=0,033). 5) In una revisione sistematica della letteratura (Alfageh *et al.*, 2019), che aveva l'obiettivo di indagare la sicurezza e tollerabilità degli antipsicotici in soggetti con diagnosi di ASD, l'aumento del peso è stato riportato come una delle principali cause di interruzione dello studio per molti dei partecipanti. Il trattamento con farmaci antipsicotici è stato, infatti. associato ad un aumento del peso, in media di 1.4 kg rispetto al placebo (I^2=9,2%, p=0,359). Ai fini di valutare l'accettabilità del trattamento abbiamo inoltre estratto, nell'ambito della revisione sistematica su efficacia e sicurezza del trattamento (aggiornata al 2023), i dati relativi ai drop-out dovuti a qualsiasi causa e ai drop-out dovuti ad eventi avversi. I risultati dell'analisi dei dati riportati negli RCT inclusi sono riportati nella tabella SoF in **Appendice C**. **Bibliografia** • Alfageh, B. H., Wang, Z., Mongkhon, P., Besag, F. M., Alhawassi, T. M., Brauer, R., & Wong, I. C. (2019). Safety and tolerability of antipsychotic medication in individuals with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Drugs*, 21, 153-167 • Bowker A, D'Angelo N M, Hicks R, Wells K. Treatments for autism: parental choices and perceptions of change. *J Dev Disord*. 2011;41(10):1373–1382 • Downs J, Hotopf M, Ford T, Simonoff E, Jackson RG, Shetty H, Stewart R, Hayes RD. Clinical predictors of antipsychotic use in children and adolescents with autism spectrum disorders: a historical open cohort study using electronic health records. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2016;25(6):649–658 • Jobski K, Höfer J, Hoffmann F, Bachmann C. Use of psychotropic drugs in patients with autism spectrum disorders: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;135(1): 8–28 • Tierney E, Aman M, Stout D, Pappas K, Arnold LE, Vitiello B, Scahill L, McDougle C, McCracken J, Wheeler C, Martin A, Posey D, Shah B. Parent satisfaction in a multi-site acute trial of risperidone in children with autism: a social validity study. *Psychopharmacology*. 2007;191(1):149–157	

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilment	L'aggiornamento della ricerca bibliografica al 20 febbraio 2023 ha portato all'identificazione di uno studio (Cakir *et al.*, 2020) che riporta	

e no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non lo so	dati di fattibilità sul trattamento con antipsicotici in una popolazione specifica di bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico. La ricerca bibliografica relativa al 2018 aveva identificato tre studi (Ramerman *et al.*, 2018; Rodday *et al.*, 2015; Ronsley *et al.*, 2011) non specifici su persone con disturbo dello spettro autistico che esploravano barriere e facilitatori all'uso degli antipsicotici. I risultati sono brevemente riportati di seguito. **Facilitatori**: 1) Squadra infermieristica. Gli infermieri facilitano il monitoraggio degli effetti collaterali e dei controlli di laboratorio di routine. 2) Cartelle cliniche elettroniche. Le cartelle cliniche elettroniche sono strumenti utili per valutare gli effetti del trattamento, monitorare gli effetti collaterali e per facilitare la comunicazione tra medici. 3) Supporto genitoriale o dei caregiver. **Barriere**: 1) Cartelle cliniche elettroniche. Nonostante percepite da alcuni come facilitatori, sono anche considerate un peso. Non vi è la possibilità di seguire alcuni parametri degli effetti del trattamento e degli effetti collaterali. Quando il sistema offre la possibilità di monitorare determinati sintomi o effetti del trattamento, le possibilità sono inflessibili e richiedono molto tempo. 2) Carichi di lavoro. La pressione ed i carichi di lavoro che sono esperiti dagli operatori sanitari sono delle barriere all'implementazione degli antipsicotici. 3) Barriere di costo sul territorio per la scelta del farmaco (es. antipsicotici di prima generazione vs antipsicotici di seconda generazione). 4) Poco monitoraggio degli eventi avversi metabolici degli antipsicotici. Lo studio di Cakir e collaboratori (Cakir *et al.*, 2020) è una indagine effettuata tramite un questionario di 19 domande, inviato via mail e compilato da 161 psichiatri dell'infanzia e dell'adolescenza in Turchia. Obiettivo dello studio era quello di valutare le prescrizioni di antipsicotici in bambini con disturbo dello spettro autistico nonché il monitoraggio e le valutazioni al follow-up nel breve e nel lungo termine. L'aripiprazolo (32,2%), il risperidone (30,4%) e la quetiapina (14,9%) erano gli antipsicotici più prescritti. A seguire vi erano l'olanzapina (9%), l'aloperidolo (8%) e altri farmaci (5,5%). Le condizioni psichiatriche più comunemente riportate che richiedevano l'uso e quindi la prescrizione di farmaci antipsicotici erano: i disturbi da comportamento dirompente (28,9%), l'ASD con problemi comportamentali (20,7%), la disabilità intellettiva e i relativi problemi comportamentali (14,5%), il disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) (12,4%), i disturbi associati a tic (5,6%), la schizofrenia e altri disturbi psicotici (5,4%).Prima di avviare il trattamento farmacologico: - il 41,6% dei medici ha riportato di aver quasi sempre valutato la glicemia; - il 37,8% di aver valutato quasi sempre il profilo lipidico;	

-il 47,2 di aver valutato quasi sempre l'indice di massa corporea;
- il 28,5% di aver misurato quasi sempre la pressione sanguigna;
- il 10,5% ha riportato di aver misurato quasi sempre la circonferenza vita.

Per ciò che concerne il monitoraggio e le valutazioni di follow-up a breve e a lungo termine, i controlli venivano effettuati principalmente:
- "per una valutazione dei cambiamenti dei parametri fisici o dei valori di laboratorio (glicemia, profilo lipidico ecc.)" per l'89,4% degli psichiatri;
- "per aderire alle linee-guida" per il 42,2%;
- "per migliorare il dosaggio dei farmaci antipsicotici" per il 34,8%;
- "per la scelta del tipo di terapia farmacologica antipsicotica" per il 26,1%.

Quando agli psichiatri è stato chiesto il motivo della non aderenza alle linee guida di bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico che assumono antipsicotici:
- il 36% dei medici ha riscontrato barriere in quanto "i bambini o gli adolescenti non intendono effettuare prelievi di sangue per paura degli aghi, ecc.";
- il 31,1% perché "le possibilità di effettuare i monitoraggi sono scarse";
- l'11,2% e il 10,6% rispettivamente perché "il follow-up è un onere per il medico" e "il follow-up è un onere per il figlio o il genitore";
- il 9,3% ha risposto perché "l'adeguamento terapeutico può essere più basso quando i bambini o gli adolescenti o i genitori sono più consapevoli dei possibili effetti collaterali".
Il 36% dei medici ha dichiarato di non seguire alcuna linea guida sul monitoraggio degli eventi avversi degli antipsicotici.

Bibliografia

- Ramerman L, Hoekstra PJ, de Kuijper G. Exploring barriers and facilitators in the implementation and use of guidelinerecommendations on antipsychotic drug prescriptions for people with intellectual disability. *J Appl Res Intellect Disabil*. 2018;31(6):1062–1070
- Rodday AM, Parsons SK, Mankiw C, Correll CU, Robb AS, Zima BT, Saunders TS, Leslie LK. Child and adolescent psychiatrists' reported monitoring behaviors for second-generation antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(4):351–361
- Ronsley R, Raghuram K, Davidson J, Panagiotopoulos C. Barriers and facilitators to implementation of a metabolic monitoring protocol in hospital and community settings for second-generation antipsychotic-treated youth. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011 May;20(2):134-41

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	**Moderati**	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	**Moderati**	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	**Bassa**	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	**Importante incertezza o variabilità**	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	**Costi moderati**	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	**Bassa**	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	**Nessuno studio incluso**
EQUITA'	Riduce l'equità	**Probabilmente riduce l'equità**	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto	**Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento**	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

APPENDICE A

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con no D2 bloccanti	Rischio con D2 bloccanti			
Sintomatologia core ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi) (ABC; ADOS; CPRS) valutato con: Aberrant Behaviour Checklist - stereotipie; Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS), Children's Psychiatric Rating Scale (CPRS) (punteggi inferiori indicano miglioramento) Scala da: 0 a 28 follow up: mediana 8 settimane		SMD **0.2 SD inferiore** (0.34 inferiore a 0.07 inferiore)	-	904 (10 RCT)[1,2,3,4,5,6,7,8,9,10]	⊕⊕⊕◯ Moderata[a]
Iperattività, inattenzione, oppositività, disturbi dirompenti del comportamento (Disturbi esternalizzanti) valutato con: Aberrant Behaviour Checklist (ABC)- hyperactivity (punteggi inferiori indicano miglioramento) Scala da: 0 a 48 follow up: mediana 8 settimane		SMD **0.67 SD inferiore** (0.92 inferiore a 0.42 inferiore)	-	783 (8 RCT)[2,3,4,5,6,7,8,9]	⊕⊕⊕◯ Moderata[a]
Autoaggressività (Autoaggressività) valutato con: Nisonger Child Behaviour Rating Form (N-CBRF)-Self-Injurial/stereotypic (punteggi inferiori indicano miglioramento) Scala da: 0 a 21 follow up: medio 8 settimane		SMD **0.14 SD inferiore** (0.59 inferiore a 0.31 maggiore)	-	77 (1 RCT)[8]	⊕◯◯◯ Molto bassa[b,c]
Sintomatologia core ASD (comunicazione sociale, interazione sociale) (Comunicazione sociale) valutato con: Aberrant Behaviour Checklist (ABC)-social withdrawal, Childhood Autism Rating Scale (CARS), Discrimination Index, Social Reciprocity Scale (SRS) (punteggi inferiori indicano miglioramento) Scala da: 0 a 60 follow up: mediana 8 settimane		SMD **0.39 SD inferiore** (0.59 inferiore a 0.2 inferiore)	-	935 (11 RCT)[2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12]	⊕⊕⊕◯ Moderata[a]
Disregolazione emotiva (Irritabilità) valutato con: Aberrant Behaviour Checklist (ABC)-Irritability (punteggi inferiori indicano miglioramento) Scala da: 0 a 45 follow up: mediana 8 settimane		SMD **0.75 SD inferiore** (1.01 inferiore a 0.5 inferiore)	-	892 (10 RCT) [2,3,4,5,6,7,8,9,13,14]	⊕⊕◯◯ Bassa[a,d]
Ansia (Ansia) valutato con: Nisonger Child Behaviour Rating Form (N-CBRF)-Insecure/anxious (punteggi inferiori indicano miglioramento) follow up: mediana 8 settimane		SMD **0.38 SD inferiore** (0.83 inferiore a 0.07 maggiore)	-	77 (1 RCT)[8]	⊕◯◯◯ Molto bassa[b,c]

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con no D2 bloccanti	Rischio con D2 bloccanti			
Funzionamento globale, Miglioramento globale (Miglioramento) valutato con: Clinical Global Impression (CGI)- Severity, CGI-Improvement, Childhood Autism Rating Scale (CARS), Children's Global Assessment Scale (CGAS), Visual Analogue Scale (VAS), Vineland Adaptive Behavior Scale (VABS) (punteggi inferiori indicano miglioramento) Scala da: 0 a 100 follow up: mediana 8 settimane		SMD **0.52 SD inferiore** (0.91 inferiore a 0.12 inferiore)	-	933 (12 RCT) [2,3,4,7,8,10,12,13,14,15,16,17]	⊕⊕◯◯ Bassa[e,f]
Ossessioni, Compulsioni (Ossessioni, Compulsioni) valutato con: Children Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS) (punteggi inferiori indicano miglioramento) Scala da: 0 a 20 follow up: mediana 8 settimane		SMD **0.3 SD inferiore** (0.55 inferiore a 0.06 inferiore)	-	548 (4 RCT)[2,3,4,7]	⊕⊕⊕◯ Moderata[g]

Spiegazioni

a) Abbassato di un livello perché la maggior parte degli studi sono a rischio poco chiaro di distorsione per quanto attiene al selection bias ed uno studio è a serio rischio di distorsione per attrition bias.
b) Abbassato di un livello perché lo studio è a rischio poco chiaro di distorsione per quanto attiene al selection bias.
c) Abbassato di due livelli perché il campione studiato ha una bassa numerosità (<400) e c'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni
d) Abbassato di un livello per riscontrata eterogeneità (I2= 64%)
e) Abbassato di un livello perché la maggior parte degli studi sono a rischio poco chiaro di distorsione per quanto attiene al selection bias ed uno studio è a serio rischio di selection bias e due studi per reporting bias.
f) Abbassato di un livello per riscontrata eterogeneità (I2= 86%)
g) Abbassato di un livello perché il campione studiato ha un ampio intervallo di confidenza che comprende sia effetti positivi clinicamente rilevanti che effetti non clinicamente rilevanti.

Bibliografia

1. Campbell M, Anderson LT, Meier M, Cohen IL, Small AM, Samit C, Sachar EJ. A comparison of haloperidol and behavior therapy and their interaction in autistic children. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1978 Autumn;17(4):640-55

2. Ichikawa H, Mikami K, Okada T, Yamashita Y, Ishizaki Y, Tomoda A, et al. Aripiprazole in the Treatment of Irritability in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder in Japan: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2017 Oct;48(5):796-806
3. Loebel A, Brams M, Goldman RS, Silva R, Hernandez D, Deng L, Mankoski R, Findling RL. Lurasidone for the Treatment of Irritability Associated with Autistic Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2016 Apr;46(4):1153-63
4. Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, Aman MG. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 Nov;48(11):1110-1119
5. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, Arnold LE, Lindsay R, Nash P, Hollway J, McDougle CJ, Posey D, Swiezy N, Kohn A, Scahill L, Martin A, Koenig K, Volkmar F, Carroll D, Lancor A, Tierney E, Ghuman J, Gonzalez NM, Grados M, Vitiello B, Ritz L, Davies M, Robinson J, McMahon D; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med*. 2002 Aug 1;347(5):314-21
6. NCT00870727. Study of Aripiprazole in the Treatment of Pervasive Developmental Disorders. clinicaltrial.gov; 2009.
7. Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD, Carson WH, Findling RL. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*. 2009 Dec;124(6):1533-40
8. Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, Dunbar F. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*. 2004 Nov;114(5):e634-41
9. Troost PW, Lahuis BE, Steenhuis MP, Ketelaars CE, Buitelaar JK, van Engeland H, Scahill L, Minderaa RB, Hoekstra PJ. Long-term effects of risperidone in children with autism spectrum disorders: a placebo discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005 Nov;44(11):1137-44
10. NCT 00198107. Evaluating the effectiveness of aripiprazole and D-cycloserine to treat symptoms associated with autism. 2019.
11. Anderson LT, Campbell M, Grega DM, Perry R, Small AM, Green WH. Haloperidol in the treatment of infantile autism: effects on learning and behavioral symptoms. *Am J Psychiatry*. 1984 Oct;141(10):1195-202
12. Nagaraj R, Singhi P, Malhi P. Risperidone in children with autism: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Child Neurol*. 2006 Jun;21(6):450-5
13. Kent JM, Kushner S, Ning X, Karcher K, Ness S, Aman M, Singh J, Hough D. Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord*. 2013 Aug;43(8):1773-83
14. NCT00468130. Efficacy of Aripiprazole Versus Placebo in the Reduction of Aggressive and Aberrant Behavior in Autistic Children. 2006.

15. Luby J, Mrakotsky C, Stalets MM, Belden A, Heffelfinger A, Williams M, Spitznagel E. Risperidone in preschool children with autistic spectrum disorders: an investigation of safety and efficacy. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006 Oct;16(5):575-87
16. Hollander E, Wasserman S, Swanson EN, Chaplin W, Schapiro ML, Zagursky K, Novotny S. A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006 Oct;16(5):541-8
17. Anderson LT, Campbell M, Adams P, Small AM, Perry R, Shell J. The effects of haloperidol on discrimination learning and behavioral symptoms in autistic children. *J Autism Dev Disord*. 1989 Jun;19(2):227-39

APPENDICE B

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con no D2 bloccanti	Rischio con D2 bloccanti			
Eventi avversi gravi (Eventi avversi gravi) valutato con: Numero di partecipanti con almeno un evento avverso grave follow up: mediana 8 settimane	Popolazione in studio		**RR 1.10** (0.45 a 2.69)	1158 (15 RCT)[2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16]	⊕⊕◯◯ Bassa [a,b]
	14 per 1.000	**16 per 1.000** (6 a 39)			
Eventi avversi (Eventi avversi) valutato con: Numero di partecipanti con almeno un evento avverso follow up: mediana 8 settimane	Popolazione in studio		**RR 1.16** (1.07 a 1.27)	1045 (12 RCT)[1,2,3,4,6,7,8,9,11,12,15,16]	⊕⊕⊕◯ Moderata[c]
	663 per 1.000	**770 per 1.000** (710 a 843)			
Drop-out (Drop-out) valutato con: Numero di partecipanti che discontinuano il trattamento per qualsiasi causa follow up: mediana 8 settimane	Popolazione in studio		**RR 0.63** (0.48 a 0.83)	1234 (17 RCT)[1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17]	⊕⊕⊕◯ Moderata[d]
	229 per 1.000	**144 per 1.000** (110 a 190)			
Drop-out dovuti ad eventi avversi (Drop-out dovuti ad eventi avversi) valutato con: Numero di partecipanti che discontinuano il trattamento per l'insorgenza di eventi avversi follow up: mediana 8 settimane	Popolazione in studio		**RR 1.04** (0.59 a 1.83)	1104 (14 RCT)[2,3,4,5,7,8,9,11,12,13,14,15,16,17]	⊕⊕◯◯ Bassa[b,d]
	39 per 1.000	**41 per 1.000** (23 a 72)			

* **Il rischio nel gruppo di intervento** (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e **sull'effetto relativo** dell'intervento (e il suo IC al 95 %).

IC: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardized mean difference

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello perché la maggior parte degli studi sono a rischio poco chiaro di distorsione per quanto attiene al selection bias e tre studi sono a serio rischio di attrition bias, 1 a serio rischio di selection bias ed 1 a serio rischio e 5 a rischio non chiaro di reporting bias.
b. Abbassato di un livello perché c'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni
c. Abbassato di un livello perché la maggior parte degli studi sono a rischio poco chiaro di distorsione per quanto attiene al selection bias e due studi sono a serio rischio di attrition bias.
d. Abbassato di un livello perché la maggior parte degli studi sono a rischio poco chiaro di distorsione per quanto attiene al selection bias e 4 studi sono a serio rischio di attrition bias, 1 a serio rischio di selection bias ed 1 a serio rischio di reporting bias.

Bibliografia

1. Campbell M, Anderson LT, Meier M, Cohen IL, Small AM, Samit C, Sachar EJ. A comparison of haloperidol and behavior therapy and their interaction in autistic children. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1978 Autumn;17(4):640-55
2. Ichikawa H, Mikami K, Okada T, Yamashita Y, Ishizaki Y, Tomoda A, Ono H, Usuki C, Tadori Y. Aripiprazole in the Treatment of Irritability in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder in Japan: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2017 Oct;48(5):796-806
3. Loebel A, Brams M, Goldman RS, Silva R, Hernandez D, Deng L, Mankoski R, Findling RL. Lurasidone for the Treatment of Irritability Associated with Autistic Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2016 Apr;46(4):1153-63
4. Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, Aman MG. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 Nov;48(11):1110-1119
5. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, Arnold LE, Lindsay R, Nash P, Hollway J, McDougle CJ, Posey D, Swiezy N, Kohn A, Scahill L, Martin A, Koenig K, Volkmar F, Carroll D, Lancor A, Tierney E, Ghuman J, Gonzalez NM, Grados M, Vitiello B, Ritz L, Davies M, Robinson J, McMahon D; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med*. 2002 Aug 1;347(5):314-21
6. NCT00870727. Study of Aripiprazole in the Treatment of Pervasive Developmental Disorders. clinicaltrial.gov; 2009
7. Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD, Carson WH, Findling RL. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. Pediatrics. 2009 Dec;124(6):1533-40

8. Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, Dunbar F. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*. 2004 Nov;114(5):e634-41
9. NCT 00198107. Evaluating the effectiveness of aripiprazole and D-cycloserine to treat symptoms associated with autism. 2019
10. Nagaraj R, Singhi P, Malhi P. Risperidone in children with autism: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Child Neurol*. 2006 Jun;21(6):450-5
11. Kent JM, Kushner S, Ning X, Karcher K, Ness S, Aman M, Singh J, Hough D. Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord*. 2013 Aug;43(8):1773-83
12. NCT00468130. Efficacy of Aripiprazole Versus Placebo in the Reduction of Aggressive and Aberrant Behavior in Autistic Children. 2006
13. Luby J, Mrakotsky C, Stalets MM, Belden A, Heffelfinger A, Williams M, Spitznagel E. Risperidone in preschool children with autistic spectrum disorders: an investigation of safety and efficacy. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006 Oct;16(5):575-87
14. Hollander E, Wasserman S, Swanson EN, Chaplin W, Schapiro ML, Zagursky K, Novotny S. A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006 Oct;16(5):541-8
15. NCT01624675. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risperidone (R064766) in Children and Adolescents With Irritability Associated With Autistic Disorder. clinicaltrial.gov; 2012
16. Findling RL, Mankoski R, Timko K, Lears K, McCartney T, McQuade RD, Eudicone JM, Amatniek J, Marcus RN, Sheehan JJ. A randomized controlled trial investigating the safety and efficacy of aripiprazole in the long-term maintenance treatment of pediatric patients with irritability associated with autistic disorder. *J Clin Psychiatry*. 2014 Jan;75(1):22-30
17. Remington G, Sloman L, Konstantareas M, Parker K, Gow R. Clomipramine versus haloperidol in the treatment of autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Clin Psychopharmacol*. 2001 Aug;21(4):440-4

APPENDICE C

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con no D2 bloccanti	Rischio con D2 bloccanti				
Drop-out (Drop-out) valutato con: Numero di partecipanti che discontinuano il trattamento per qualsiasi causa follow up: mediana 8 settimane	Popolazione in studio		**RR 0.63** (0.48 a 0.83)	1234 (17 RCT)[1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17]	⊕⊕⊕◯ Moderata[a]	I D2 bloccanti probabilmente riducono i drop-out.
	229 per 1.000	**144 per 1.000** (110 a 190)				
Drop-out dovuti ad eventi avversi (Drop-out dovuti ad eventi avversi) valutato con: Numero di partecipanti che discontinuano il trattamento per l'insorgenza di eventi avversi follow up: mediana 8 settimane	Popolazione in studio		**RR 1.04** (0.59 a 1.83)	1104 (14 RCT)[2,3,4,5,7,8,9,11,12,13,14,15,16,17]	⊕⊕◯◯ Bassa[a,b]	Sembra che la somministrazione di D2 bloccanti influisca poco o per nulla sui drop-out dovuti ad eventi avversi.
	39 per 1.000	**41 per 1.000** (23 a 72)				

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello perché la maggior parte degli studi sono a rischio poco chiaro di distorsione per quanto attiene al selection bias e 4 studi sono a serio rischio di attrition bias, 1 a serio rischio di selection bias ed 1 a serio rischio di reporting bias.

b. Abbassato di un livello perché c'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni

Bibliografia

1. Campbell M, Anderson LT, Meier M, Cohen IL, Small AM, Samit C, Sachar EJ. A comparison of haloperidol and behavior therapy and their interaction in autistic children. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1978 Autumn;17(4):640-55
2. Ichikawa H, Mikami K, Okada T, Yamashita Y, Ishizaki Y, Tomoda A, Ono H, Usuki C, Tadori Y. Aripiprazole in the Treatment of Irritability in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder in Japan: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2017 Oct;48(5):796-806
3. Loebel A, Brams M, Goldman RS, Silva R, Hernandez D, Deng L, Mankoski R, Findling RL. Lurasidone for the Treatment of Irritability Associated with Autistic Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2016 Apr;46(4):1153-63
4. Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, Aman MG. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 Nov;48(11):1110-1119
5. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, Arnold LE, Lindsay R, Nash P, Hollway J, McDougle CJ, Posey D, Swiezy N, Kohn A, Scahill L, Martin A, Koenig K, Volkmar F, Carroll D, Lancor A, Tierney E, Ghuman J, Gonzalez NM, Grados M, Vitiello B, Ritz L, Davies M, Robinson J, McMahon D; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med*. 2002 Aug 1;347(5):314-21
6. NCT00870727. Study of Aripiprazole in the Treatment of Pervasive Developmental Disorders. clinicaltrial.gov; 2009
7. Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD, Carson WH, Findling RL. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*. 2009 Dec;124(6):1533-40
8. Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, Dunbar F. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*. 2004 Nov;114(5):e634-41
9. NCT 00198107. Evaluating the effectiveness of aripiprazole and D-cycloserine to treat symptoms associated with autism. 2019.
10. Nagaraj R, Singhi P, Malhi P. Risperidone in children with autism: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Child Neurol*. 2006 Jun;21(6):450-5
11. Kent JM, Kushner S, Ning X, Karcher K, Ness S, Aman M, Singh J, Hough D. Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord*. 2013 Aug;43(8):1773-83
12. NCT00468130. Efficacy of Aripiprazole Versus Placebo in the Reduction of Aggressive and Aberrant Behavior in Autistic Children. 2006
13. Luby J, Mrakotsky C, Stalets MM, Belden A, Heffelfinger A, Williams M, Spitznagel E. Risperidone in preschool children with autistic spectrum disorders: an investigation of safety and efficacy. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006 Oct;16(5):575-87

14. Hollander E, Wasserman S, Swanson EN, Chaplin W, Schapiro ML, Zagursky K, Novotny S. A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006 Oct;16(5):541-8
15. NCT01624675. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risperidone (R064766) in Children and Adolescents With Irritability Associated With Autistic Disorder. clinicaltrial.gov; 2012.
16. Findling RL, Mankoski R, Timko K, Lears K, McCartney T, McQuade RD, Eudicone JM, Amatniek J, Marcus RN, Sheehan JJ. A randomized controlled trial investigating the safety and efficacy of aripiprazole in the long-term maintenance treatment of pediatric patients with irritability associated with autistic disorder. *J Clin Psychiatry*. 2014 Jan;75(1):22-30
17. Remington G, Sloman L, Konstantareas M, Parker K, Gow R. Clomipramine versus haloperidol in the treatment of autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. J Clin Psychopharmacol. 2001 Aug;21(4):440-4

Tabella GRADE delle evidenze

Valutazione della qualità delle prove							№ di partecipanti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	D2 bloccanti	no D2 bloccanti	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Sintomatologia core ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi) (follow up: mediana 8 settimane; valutato con: Aberrant Behaviour Checklist - stereotipie; Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS), Children's Psychiatric Rating Scale (CPRS) (punteggi inferiori indicano miglioramento); Scala da: 0 a 28)												
10[1,2,3,4,5,6,7,8,9,10]	studi randomizzati	serio[a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	532	372	-	SMD 0.2 SD inferiore (0.34 inferiore a 0.07 inferiore)	⊕⊕⊕◯ Moderata	CRITICO
Iperattività, inattenzione, oppositività, disturbi dirompenti del comportamento (follow up: mediana 8 settimane; valutato con: Aberrant Behaviour Checklist (ABC)- hyperactivity (punteggi inferiori indicano miglioramento); Scala da: 0 a 48)												
8[2,3,4,5,6,7,8,9]	studi randomizzati	serio[a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	473	310	-	SMD 0.67 SD inferiore (0.92 inferiore a 0.42 inferiore)	⊕⊕⊕◯ Moderata	CRITICO
Autoaggressività (follow up: medio 8 settimane; valutato con: Nisonger Child Behaviour Rating Form (N-CBRF)-Self-Injurial/stereotypic (punteggi inferiori indicano miglioramento); Scala da: 0 a 21)												
1[8]	studi randomizzati	serio[b]	non importante	non importante	molto serio[c]	nessuno	39	38	-	SMD 0.14 SD inferiore (0.59 inferiore a 0.31 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Sintomatologia core ASD (comunicazione sociale, interazione sociale) (follow up: mediana 8 settimane; valutato con: Aberrant Behaviour Checklist (ABC)-social withdrawal, Childhood Autism Rating Scale (CARS), Discrimination Index, Social Reciprocity Scale (SRS) (punteggi inferiori indicano miglioramento); Scala da: 0 a 60)												

Valutazione della qualità delle prove							№ di partecipanti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	D2 bloccanti	no D2 bloccanti	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
11[2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12]	studi randomizzati	serio[a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	546	389	-	SMD 0.39 SD inferiore (0.59 inferiore a 0.2 inferiore)	⊕⊕⊕◯ Moderata	CRITICO

Disregolazione emotiva (Irritabilità) (follow up: mediana 8 settimane; valutato con: Aberrant Behaviour Checklist (ABC)-Irritability (punteggi inferiori indicano miglioramento); Scala da: 0 a 45)

10[2,3,4,5,6,7,8,9,13,14]	studi randomizzati	serio[a]	Serio[d]	non importante	non importante	nessuno	541	351	-	SMD 0.75 SD inferiore (1.01 inferiore a 0.5 inferiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO

Ansia (follow up: mediana 8 settimane; valutato con: Nisonger Child Behaviour Rating Form (N-CBRF)-Insecure/anxious (punteggi inferiori indicano miglioramento))

1[8]	studi randomizzati	serio[b]	non importante	non importante	molto serio[c]	nessuno	39	38	-	SMD 0.38 SD inferiore (0.83 inferiore a 0.07 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO

Funzionamento globale, Miglioramento globale (follow up: mediana 8 settimane; valutato con: Clinical Global Impression (CGI)- Severity, CGI-Improvement, Childhood Autism Rating Scale (CARS), Children's Global Assessment Scale (CGAS), Visual Analogue Scale (VAS), Vineland Adaptive Behavior Scale (VABS) (punteggi inferiori indicano miglioramento); Scala da: 0 a 100)

12[2,3,4,7,8,10,12,13,14,15,16,17]	studi randomizzati	serio[e]	Serio[f]	non importante	non importante	nessuno	554	379	-	SMD 0.52 SD inferiore (0.91 inferiore a 0.12 inferiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO

Ossessioni, Compulsioni (follow up: mediana 8 settimane; valutato con: Children Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS) (punteggi inferiori indicano miglioramento); Scala da: 0 a 20)

Valutazione della qualità delle prove							№ di partecipanti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	D2 bloccanti	no D2 bloccanti	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
4[2,3,4,7]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	Serio[g]	nessuno	356	192	-	SMD 0.3 SD inferiore (0.55 inferiore a 0.06 inferiore)	⊕⊕⊕◯ Moderata	IMPORTANTE
Eventi avversi gravi (follow up: mediana 8 settimane; valutato con: Numero di partecipanti con almeno un evento avverso grave)												
15[2,3,4,5,6,7,8,10,12,13,14,15,16,18,19]	studi randomizzati	serio[h]	non importante	non importante	serio[i]	nessuno	13/673 (1.9%)	7/485 (1.4%)	**RR 1.10** (0.45 a 2.69)	**1 più per 1.000** (da 8 meno a 24 più)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
Eventi avversi (follow up: mediana 8 settimane; valutato con: Numero di partecipanti con almeno un evento avverso)												
12[1,2,3,4,6,7,8,10,13,14,18,19]	studi randomizzati	Serio[j]	non importante	non importante	non importante	nessuno	499/629 (79.3%)	276/416 (66.3%)	**RR 1.16** (1.07 a 1.27)	**106 più per 1.000** (da 46 più a 179 più)	⊕⊕⊕◯ Moderata	CRITICO
Drop-out (follow up: mediana 8 settimane; valutato con: Numero di partecipanti che discontinuano il trattamento per qualsiasi causa)												
17[1,2,3,4,5,6,7,8,10,12,13,14,15,16,18,19,20]	studi randomizzati	serio[k]	non importante	non importante	non importante	nessuno	97/705 (13.8%)	121/529 (22.9%)	**RR 0.63** (0.48 a 0.83)	**85 meno per 1.000** (da 119 meno a 39 meno)	⊕⊕⊕◯ Moderata	IMPORTANTE
Drop-out dovuti ad eventi avversi (follow up: mediana 8 settimane; valutato con: Numero di partecipanti che discontinuano il trattamento per l'insorgenza di eventi avversi)												
14[2,3,4,5,7,8,10,13,14,15,16,18,19,20]	studi randomizzati	serio[l]	non importante	non importante	serio[i]	nessuno	34/648 (5.2%)	18/456 (3.9%)	**RR 1.04** (0.59 a 1.83)	**2 più per 1.000** (da 16 meno a 33 più)	⊕⊕◯◯ Bassa	IMPORTANTE

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello perché la maggior parte degli studi sono a rischio poco chiaro di distorsione per quanto attiene al selection bias ed uno studio è a serio rischio di distorsione per attrition bias.
b. Abbassato di un livello perché lo studio è a rischio poco chiaro di distorsione per quanto attiene al selection bias.
c. Abbassato di due livelli perché il campione studiato ha una bassa numerosità (<400) e c'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni
d. Abbassato di un livello per riscontrata eterogeneità (I2= 64%)
e. Abbassato di un livello perché la maggior parte degli studi sono a rischio poco chiaro di distorsione per quanto attiene al selection bias ed uno studio è a serio rischio di selection bias e due studi per reporting bias.
f. Abbassato di un livello per riscontrata eterogeneità (I2= 86%)
g. Abbassato di un livello perché il campione studiato ha un ampio intervallo di confidenza che comprende sia effetti positivi clinicamente rilevanti che effetti non clinicamente rilevanti
h. Abbassato di un livello perché la maggior parte degli studi sono a rischio poco chiaro di distorsione per quanto attiene al selection bias e tre studi sono a serio rischio di attrition bias, 1 a serio rischio di selection bias ed 1 a serio rischio e 5 a rischio non chiaro di reporting bias.
i. Abbassato di un livello perché c'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni
j. Abbassato di un livello perché la maggior parte degli studi sono a rischio poco chiaro di distorsione per quanto attiene al selection bias e due studi sono a serio rischio di attrition bias.
k. Abbassato di un livello perché la maggior parte degli studi sono a rischio poco chiaro di distorsione per quanto attiene al selection bias e 4 studi sono a serio rischio di attrition bias, 1 a serio rischio di selection bias ed 1 a serio rischio di reporting bias.

Bibliografia

1. Campbell M, Anderson LT, Meier M, Cohen IL, Small AM, Samit C, Sachar EJ. A comparison of haloperidol and behavior therapy and their interaction in autistic children. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1978 Autumn;17(4):640-55
2. Ichikawa H, Mikami K, Okada T, Yamashita Y, Ishizaki Y, Tomoda A, Ono H, Usuki C, Tadori Y. Aripiprazole in the Treatment of Irritability in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder in Japan: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2017 Oct;48(5):796-806

3. Loebel A, Brams M, Goldman RS, Silva R, Hernandez D, Deng L, Mankoski R, Findling RL. Lurasidone for the Treatment of Irritability Associated with Autistic Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2016 Apr;46(4):1153-63
4. Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, Aman MG. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 Nov;48(11):1110-1119
5. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, Arnold LE, Lindsay R, Nash P, Hollway J, McDougle CJ, Posey D, Swiezy N, Kohn A, Scahill L, Martin A, Koenig K, Volkmar F, Carroll D, Lancor A, Tierney E, Ghuman J, Gonzalez NM, Grados M, Vitiello B, Ritz L, Davies M, Robinson J, McMahon D; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med*. 2002 Aug 1;347(5):314-21
6. NCT00870727. Study of Aripiprazole in the Treatment of Pervasive Developmental Disorders. clinicaltrial.gov; 2009
7. Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD, Carson WH, Findling RL. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*. 2009 Dec;124(6):1533-40
8. Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, Dunbar F. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*. 2004 Nov;114(5):e634-41
9. Troost PW, Lahuis BE, Steenhuis MP, Ketelaars CE, Buitelaar JK, van Engeland H, Scahill L, Minderaa RB, Hoekstra PJ. Long-term effects of risperidone in children with autism spectrum disorders: a placebo discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc* Psychiatry. 2005 Nov;44(11):1137-44
10. NCT 00198107. Evaluating the effectiveness of aripiprazole and D-cycloserine to treat symptoms associated with autism. 2019
11. Anderson LT, Campbell M, Grega DM, Perry R, Small AM, Green WH. Haloperidol in the treatment of infantile autism: effects on learning and behavioral symptoms. *Am J Psychiatry*. 1984 Oct;141(10):1195-202
12. Nagaraj R, Singhi P, Malhi P. Risperidone in children with autism: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Child Neurol*. 2006 Jun;21(6):450-5
13. Kent JM, Kushner S, Ning X, Karcher K, Ness S, Aman M, Singh J, Hough D. Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord*. 2013 Aug;43(8):1773-83
14. NCT00468130. Efficacy of Aripiprazole Versus Placebo in the Reduction of Aggressive and Aberrant Behavior in Autistic Children. 2006
15. Luby J, Mrakotsky C, Stalets MM, Belden A, Heffelfinger A, Williams M, Spitznagel E. Risperidone in preschool children with autistic spectrum disorders: an investigation of safety and efficacy. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006 Oct;16(5):575-87
16. Hollander E, Wasserman S, Swanson EN, Chaplin W, Schapiro ML, Zagursky K, Novotny S. A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in

childhood/adolescent pervasive developmental disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006 Oct;16(5):541-8

17. Anderson LT, Campbell M, Adams P, Small AM, Perry R, Shell J. The effects of haloperidol on discrimination learning and behavioral symptoms in autistic children. *J Autism Dev Disord*. 1989 Jun;19(2):227-39
18. NCT01624675. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risperidone (R064766) in Children and Adolescents With Irritability Associated With Autistic Disorder. clinicaltrial.gov; 2012
19. Findling RL, Mankoski R, Timko K, Lears K, McCartney T, McQuade RD, Eudicone JM, Amatniek J, Marcus RN, Sheehan JJ. A randomized controlled trial investigating the safety and efficacy of aripiprazole in the long-term maintenance treatment of pediatric patients with irritability associated with autistic disorder. *J Clin Psychiatry*. 2014 Jan;75(1):22-30
20. Remington G, Sloman L, Konstantareas M, Parker K, Gow R. Clomipramine versus haloperidol in the treatment of autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Clin Psychopharmacol*. 2001 Aug;21(4):440-4

FOREST PLOT

Sintomatologia core ASD (Pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi)

Study or Subgroup	bloccanti D2 Mean	SD	Total	Placebo Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.1.1 Aloperidolo								
Campbell 1978	3.55	1.93	19	4.45	2.03	21	4.7%	-0.44 [-1.07, 0.18]
Subtotal (95% CI)			**19**			**21**	**4.7%**	**-0.44 [-1.07, 0.18]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 1.39 (P = 0.17)								
1.1.2 Aripiprazolo								
Ichikawa 2017	4.9	6.9	47	5.1	6.7	45	11.2%	-0.03 [-0.44, 0.38]
Marcus 2009	7.13	5.91	164	8.9	5.6	49	18.3%	-0.30 [-0.62, 0.02]
NCT 00198107	18.3	4.0648	40	19	4.4354	41	9.9%	-0.16 [-0.60, 0.27]
NCT 00870727	3.9	2.84	17	5.3	2.86	16	3.9%	-0.48 [-1.17, 0.21]
Owen 2009	7.1	6.9	46	8.7	6.7	49	11.5%	-0.23 [-0.64, 0.17]
Subtotal (95% CI)			**314**			**200**	**54.8%**	**-0.22 [-0.40, -0.03]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.70, df = 4 (P = 0.79); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 2.32 (P = 0.02)								
1.1.3 Lurasidone								
Loebel 2016	5.92	5.17	99	6.7	6.3	49	16.0%	-0.14 [-0.48, 0.20]
Subtotal (95% CI)			**99**			**49**	**16.0%**	**-0.14 [-0.48, 0.20]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.80 (P = 0.43)								
1.1.4 Risperidone								
McCraken 2002	5.8	4.6	49	7.3	4.8	52	12.2%	-0.32 [-0.71, 0.08]
Shea 2004	5.6	5	39	5.7	5.6	38	9.4%	-0.02 [-0.47, 0.43]
Troost 2005	3.3	3.5	12	3.4	4.6	12	2.9%	-0.02 [-0.82, 0.78]
Subtotal (95% CI)			**100**			**102**	**24.5%**	**-0.17 [-0.44, 0.11]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.10, df = 2 (P = 0.58); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 1.18 (P = 0.24)								
Total (95% CI)			**532**			**372**	**100.0%**	**-0.20 [-0.34, -0.07]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.59, df = 9 (P = 0.94); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 2.92 (P = 0.003)								
Test for subgroup differences: Chi² = 0.79, df = 3 (P = 0.85), I² = 0%								

Sintomatologia core ASD (Comunicazione sociale, interazione sociale)

Study or Subgroup	bloccanti D2 Mean	bloccanti D2 SD	bloccanti D2 Total	Placebo Mean	Placebo SD	Placebo Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.2.1 Aloperidolo								
Anderson 1984	-0.662	0.192	14	-0.572	0.218	18	5.6%	-0.42 [-1.13, 0.28]
Subtotal (95% CI)			**14**			**18**	**5.6%**	**-0.42 [-1.13, 0.28]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 1.17 (P = 0.24)								
1.2.2 Aripiprazolo								
Ichikawa 2017	9.8	9.4	47	11.1	9.6	45	10.9%	-0.14 [-0.54, 0.27]
Marcus 2009	11.6	10.03	164	12.8	10.5	49	13.3%	-0.12 [-0.44, 0.20]
NCT 00198107	112.6	24.3891	40	127.6	24.7118	41	10.0%	-0.61 [-1.05, -0.16]
NCT 00870727	6.1	5.57	17	9.6	5.71	16	5.7%	-0.61 [-1.31, 0.09]
Owen 2009	12	9.4	46	11.9	9.6	49	11.0%	0.01 [-0.39, 0.41]
Subtotal (95% CI)			**314**			**200**	**50.8%**	**-0.23 [-0.46, -0.00]**
Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 5.84, df = 4 (P = 0.21); I² = 32%								
Test for overall effect: Z = 1.96 (P = 0.05)								
1.2.3 Lurasidone								
Loebel 2016	9.22	9.93	99	12.2	10.8	49	12.6%	-0.29 [-0.63, 0.05]
Subtotal (95% CI)			**99**			**49**	**12.6%**	**-0.29 [-0.63, 0.05]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 1.65 (P = 0.10)								
1.2.4 Risperidone								
McCraken 2002	8.9	6.4	49	12	6.3	52	11.2%	-0.48 [-0.88, -0.09]
Nagaraj 2006	32	4	19	37.5	3.1	20	5.5%	-1.51 [-2.23, -0.79]
Shea 2004	5.1	7	39	8.6	8.2	38	9.8%	-0.45 [-0.91, -0.00]
Troost 2005	2.8	3.1	12	4.8	3.5	12	4.5%	-0.58 [-1.40, 0.24]
Subtotal (95% CI)			**119**			**122**	**30.9%**	**-0.70 [-1.12, -0.27]**
Heterogeneity: Tau² = 0.10; Chi² = 6.84, df = 3 (P = 0.08); I² = 56%								
Test for overall effect: Z = 3.22 (P = 0.001)								
Total (95% CI)			**546**			**389**	**100.0%**	**-0.39 [-0.59, -0.20]**
Heterogeneity: Tau² = 0.05; Chi² = 19.01, df = 10 (P = 0.04); I² = 47%								
Test for overall effect: Z = 3.91 (P < 0.0001)								
Test for subgroup differences: Chi² = 3.68, df = 3 (P = 0.30), I² = 18.5%								

Funzionamento globale, Miglioramento globale

Eventi Avversi

Study or Subgroup	D2 Events	D2 Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.5.1 Aloperidolo						
Campbell 1978	16	21	5	21	1.1%	3.20 [1.44, 7.13]
Subtotal (95% CI)		**21**		**21**	**1.1%**	**3.20 [1.44, 7.13]**
Total events	16		5			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.84 (P = 0.004)						
1.5.2 Aripiprazolo						
Findling 2014	22	41	14	44	2.6%	1.69 [1.00, 2.83]
Ichikawa 2017	39	47	33	45	9.7%	1.13 [0.91, 1.41]
Marcus 2009	145	166	37	52	11.9%	1.23 [1.02, 1.47]
NCT 00198107	40	40	35	40	16.5%	1.14 [1.01, 1.29]
NCT 00468130	1	7	0	6	0.1%	2.63 [0.13, 54.64]
NCT 00870727	16	17	13	16	7.6%	1.16 [0.89, 1.51]
Owen 2009	43	47	36	51	11.0%	1.30 [1.06, 1.58]
Subtotal (95% CI)		**365**		**254**	**59.4%**	**1.19 [1.10, 1.29]**
Total events	306		168			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 4.37, df = 6 (P = 0.63); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 4.35 (P < 0.0001)						
1.5.3 Lurasidone						
Loebel 2016	73	120	28	49	6.9%	1.06 [0.80, 1.41]
Subtotal (95% CI)		**120**		**49**	**6.9%**	**1.06 [0.80, 1.41]**
Total events	73		28			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.44 (P = 0.66)						
1.5.4 Risperidone						
Kent 2013	45	61	28	35	9.5%	0.92 [0.74, 1.15]
NCT 01624675	19	21	16	18	10.0%	1.02 [0.82, 1.26]
Shea 2004	40	41	31	39	13.1%	1.23 [1.04, 1.45]
Subtotal (95% CI)		**123**		**92**	**32.5%**	**1.06 [0.89, 1.27]**
Total events	104		75			
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 4.66, df = 2 (P = 0.10); I² = 57%						
Test for overall effect: Z = 0.66 (P = 0.51)						
Total (95% CI)		**629**		**416**	**100.0%**	**1.16 [1.07, 1.27]**
Total events	499		276			
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 17.61, df = 11 (P = 0.09); I² = 38%						
Test for overall effect: Z = 3.38 (P = 0.0007)						
Test for subgroup differences: Chi² = 7.88, df = 3 (P = 0.05), I² = 61.9%						

Eventi Avversi Gravi

Study or Subgroup	Bloccanti D2 Events	Bloccanti D2 Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.6.1 Aripiprazolo						
Findling 2014	0	41	0	44		Not estimable
NCT 00198107	0	40	0	40		Not estimable
NCT 00468130	0	7	0	6		Not estimable
NCT 00870727	0	17	0	16		Not estimable
Owen 2009	0	47	0	51		Not estimable
Ichikawa 2017	0	47	1	45	8.0%	0.32 [0.01, 7.64]
Marcus 2009	2	166	0	52	8.9%	1.59 [0.08, 32.54]
Subtotal (95% CI)		**365**		**254**	**16.9%**	**0.74 [0.08, 6.61]**
Total events	2		1			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.51, df = 1 (P = 0.47); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.27 (P = 0.79)						
1.6.2 Lurasidone						
Loebel 2016	5	100	0	49	9.8%	5.45 [0.31, 96.54]
Subtotal (95% CI)		**100**		**49**	**9.8%**	**5.45 [0.31, 96.54]**
Total events	5		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.16 (P = 0.25)						
1.6.3 Olanzapina						
Hollander 2006	0	6	0	5		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**6**		**5**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
1.6.4 Risperidone						
Kent 2013	0	61	1	35	8.0%	0.19 [0.01, 4.63]
NCT 01624675	0	21	1	18	8.2%	0.29 [0.01, 6.66]
McCraken 2002	0	49	1	52	8.0%	0.35 [0.01, 8.47]
Luby 2006	0	11	1	12	8.4%	0.36 [0.02, 8.04]
Shea 2004	5	41	2	39	32.4%	2.38 [0.49, 11.55]
Nagaraj 2006	1	19	0	21	8.2%	3.30 [0.14, 76.46]
Subtotal (95% CI)		**202**		**177**	**73.3%**	**0.97 [0.34, 2.77]**
Total events	6		6			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 4.17, df = 5 (P = 0.53); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.06 (P = 0.95)						
Total (95% CI)		**673**		**485**	**100.0%**	**1.10 [0.45, 2.69]**
Total events	13		7			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 6.06, df = 8 (P = 0.64); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.20 (P = 0.84)						
Test for subgroup differences: Chi² = 1.37, df = 2 (P = 0.50), I² = 0%						

Dropout dovuti ad ogni causa

Study or Subgroup	Bloccanti D2 Events	Bloccanti D2 Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.7.1 Aloperidolo						
Campbell 1978	1	21	0	21	0.7%	3.00 [0.13, 69.70]
Remington 2001	3	11	3	7	4.1%	0.64 [0.18, 2.31]
Subtotal (95% CI)		**32**		**28**	**4.8%**	**0.80 [0.24, 2.62]**
Total events	4		3			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.86, df = 1 (P = 0.35); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.38 (P = 0.71)						
1.7.2 Aripiprazolo						
Findling 2014	19	41	25	64	22.9%	1.19 [0.76, 1.86]
Ichikawa 2017	0	47	3	45	0.8%	0.14 [0.01, 2.58]
Marcus 2009	26	166	14	52	16.5%	0.58 [0.33, 1.03]
NCT 00198107	3	40	6	41	4.0%	0.51 [0.14, 1.91]
NCT 00468130	2	7	2	6	2.6%	0.86 [0.17, 4.37]
NCT 00870727	1	17	5	16	1.7%	0.19 [0.02, 1.44]
Owen 2009	8	47	15	51	10.5%	0.58 [0.27, 1.24]
Subtotal (95% CI)		**365**		**275**	**59.0%**	**0.68 [0.44, 1.06]**
Total events	59		70			
Heterogeneity: Tau² = 0.10; Chi² = 9.03, df = 6 (P = 0.17); I² = 34%						
Test for overall effect: Z = 1.70 (P = 0.09)						
1.7.3 Lurasidone						
Loebel 2016	10	100	12	49	10.4%	0.41 [0.19, 0.88]
Subtotal (95% CI)		**100**		**49**	**10.4%**	**0.41 [0.19, 0.88]**
Total events	10		12			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.29 (P = 0.02)						
1.7.4 Olanzapina						
Hollander 2006	2	6	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**6**		**0**		**Not estimable**
Total events	2		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
1.7.5 Risperidone						
Kent 2013	11	61	8	35	9.4%	0.79 [0.35, 1.77]
Luby 2006	0	11	1	12	0.7%	0.36 [0.02, 8.04]
McCraken 2002	6	49	18	52	8.9%	0.35 [0.15, 0.82]
Nagaraj 2006	0	19	1	21	0.7%	0.37 [0.02, 8.50]
NCT 01624675	3	21	7	18	4.7%	0.37 [0.11, 1.22]
Shea 2004	2	41	1	39	1.3%	1.90 [0.18, 20.15]
Subtotal (95% CI)		**202**		**177**	**25.8%**	**0.52 [0.32, 0.86]**
Total events	22		36			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.42, df = 5 (P = 0.64); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.57 (P = 0.01)						
Total (95% CI)		**705**		**529**	**100.0%**	**0.63 [0.48, 0.83]**
Total events	97		121			
Heterogeneity: Tau² = 0.03; Chi² = 16.75, df = 15 (P = 0.33); I² = 10%						
Test for overall effect: Z = 3.30 (P = 0.0010)						
Test for subgroup differences: Chi² = 1.80, df = 3 (P = 0.61), I² = 0%						

Dropout dovuti ad eventi avversi

Report analisi economica

1. METODI

1.1 Literature Review

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura al fine di individuare gli studi che avessero ad oggetto analisi economiche relative al consumo di risorse in termini di ricorso a visite specialistiche, esami di laboratorio e prescrizioni di farmaci antipsicotici per la gestione dei sintomi propri dello spettro autistico, nonché studi riguardanti analisi di costo-efficacia sulla medesima categoria di farmaci.
La revisione è stata condotta prendendo in considerazione database scientifici al fine di raccogliere le prove necessarie per condurre la valutazione corrente. L'elenco dei database utilizzati è riportato di seguito:

- PubMed
- MedLine
- Embase
- PsycINFO
- EconLit

I dati estrapolati da tale revisione della letteratura sono stati utilizzati per informare un'analisi economica per la stima delle risorse mediamente assorbite su base annuale da un bambino autistico.

1.2 Activity Based Costing Analysis

L'analisi economica è stata condotta secondo le metodiche dell'Activity Based Costing (ABC). Tale strumento per la determinazione dell'assorbimento delle risorse e la successiva valutazione del costo pieno dell'intervento oggetto dell'analisi si compone di tre fasi:

13. *Identificazione delle risorse*, in cui sono identificate le risorse necessarie all'erogazione delle terapie farmacologiche in esame, distinguendo ruoli e tempistiche in ciascuna fase nonché i segmenti in cui è scomponibile il processo, permettendo di associare il costo relativo a ciascuna operazione effettuata, o unità di materiale utilizzata, e consentendo di calcolare il costo pieno di tali sub-attività;
14. *Misurazione dei costi*, in cui, identificate le risorse necessarie all'erogazione dei trattamenti considerati, ne è effettuata la misurazione in termini di costo facendo riferimento a fonti quali: Tariffario DRG, Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali, letteratura scientifica, etc.
15. *Valorizzazione dei risultati*: i valori monetari sono attribuiti ai rispettivi driver di costo, permettendo di determinare il valore pieno di ciascuna azione realizzata e del processo di erogazione nel suo complesso [1].

L'analisi economica considera tre macrocategorie di assorbimento risorse legate all'erogazione delle terapie oggetto di analisi:

- costo di acquisizione delle terapie farmacologiche (Tabella 1)
- costo di gestione degli eventi avversi associati all'assunzione della terapia farmacologica (Tabella 2)
- monitoraggio del paziente durante il periodo di follow-up (Tabella 3)

I risultati sono, dunque, espressi in termini di costo pieno mensile degli interventi farmacologici oggetto di analisi. Nel presente studio è stata altresì condotta un'analisi univariata al fine di determinare i parametri la cui variazione determina lo scostamento maggiore rispetto ai risultati inizialmente ottenuti.

2. RISULTATI

Nel 2023, è stata effettuato un aggiornamento dei risultati replicando la stringa di ricerca utilizzata nella precedente revisione della letteratura condotta nel 2019. Nella revisione precedente, erano stati inclusi 14 paper [2-15] che presentavano dati sull'utilizzo di risorse economiche. Nella ricerca aggiornata non sono stati identificati studi sull'utilizzo delle risorse economiche.
I risultati descritti nel report economico attuale differiscono da quelli presentati in precedenza, principalmente per i differenti tassi degli eventi avversi presi in considerazione:
-nella versione precedente, i tassi erano stati standardizzati per tutti i farmaci rispetto al placebo, al fine di garantire una comparazione omogenea;
-nel report attuale, invece, i tassi sul profilo di sicurezza dei farmaci oggetto di analisi sono stati reperiti ed estratti direttamente dalla letteratura scientifica senza effettuare ulteriori analisi.

In entrambi i casi, l'approccio utilizzato per la stima della spesa per gli eventi avversi è il medesimo e implica l'associazione del costo di gestione del singolo evento (lo stesso nei due approcci) al relativo tasso di insorgenza. I risultati indicano sempre un costo (e mai un risparmio) correlato al verificarsi dell'episodio e questo è coerente con la letteratura farmacoeconomica disponibile. L'analisi è, dunque, da considerarsi un affinamento di quella inclusa nel precedente report.
L'aggiornamento è stato realizzato per tutte le categorie farmacologiche, dunque sia quelle categorie per cui non ci sono state variazioni in termini di principi attivi inclusi nel PICO che per quelle in cui sono state incluse nuove alternative. Inoltre, si sottolinea come il report economico abbia realizzato la stima del costo annuale relativo all'acquisizione farmacologica, agli eventi avversi e al follow-up di tutti i farmaci indicati nella stringa di ricerca; dunque, anche di quelli per i quali non è stata individuata letteratura di riferimento che potesse essere sintetizzata nei domini di efficacia e sicurezza.

2.1 Literature Review

Nella revisione precedente, erano stati inclusi 14 paper [2-15] che presentavano dati sull'utilizzo di risorse economiche. Nella ricerca attuale, non sono stati identificati studi sull'utilizzo delle risorse economiche.

La strategia di ricerca condotta in precedenza aveva prodotto 212 risultati. Di questi studi, 146 record erano stati esclusi sulla base del titolo e dell'abstract e 14 studi erano stati inclusi. Il processo di selezione della precedente revisione è riportato in Figura 1.

Figura 1 - *Processo di selezione degli studi*

Nel 2023, è stata ripetuta la stringa di ricerca utilizzata in una precedente revisione della letteratura condotta nel 2019, al fine di esplorare nuovi sviluppi, scoperte e approcci metodologici che si sono verificati successivamente. Nella revisione precedente, erano stati inclusi 14 paper [2-15] che presentavano dati sull'utilizzo di risorse economiche. Tuttavia, nella ricerca attuale, non sono stati identificati studi sull'utilizzo delle risorse economiche.

Diversi studi inclusi nell'indagine mirano a valutare il tasso di *utilizzo* dei farmaci antipsicotici nella popolazione pediatrica, vista anche la cautela con cui tali terapie dovrebbero essere impiegate in età infantile. Uno degli studi meno recenti inclusi nel presente report è stato condotto negli Stati Uniti e risale al 2010: Rosenberg R.E. et al. [2] esamina l'uso di farmaci psicotropi in 5.181 bambini (≤18 anni) con ASD iscritti in un

database telematico (IAN) americano riscontrando un tasso di utilizzo pari al 35,3% con contestuale correlazione positiva tra impiego di tali farmaci e povertà. A seguire, il lavoro a cura di Schubart J.R at al. [3], pubblicato nel 2014, ha determinato il tasso di utilizzo di diverse classi di farmaci in bambini e adolescenti (3-17 anni) con ASD rispetto ad un gruppo di controllo. A fronte di un aumento generale nell'impiego di terapie farmacologiche, la più grande differenza tra i due gruppi risiede proprio nell'uso di farmaci antipsicotici: utilizzo medio pari al 36,9% in pazienti con ASD rispetto al 13,7% del gruppo di controllo. I dati impiegati nello studio sono stati reperiti dal Medicaid Analytic eXtract (MAX) e raccolgono informazioni da 41 Stati negli anni 2000–2003. Similmente, lo studio di Madden J.M. et al. (2017) [4] esamina l'utilizzo di farmaci psicotropi in 7.901 bambini (età 1-17 anni) con ASD in relazione a coorti di bambini sani, mettendo in luce un consistente utilizzo di farmaci psicotropi (48,5%) tra i bambini con ASD. L'indagine fa parte dell'Autism Registry project del Mental Health Research Network (MHRN) e comprende cinque sistemi sanitari statunitensi senza scopo di lucro. Anche il lavoro di Logan S.L. et al. (2012) [5] testimonia un aumento nel consumo di terapie farmacologiche nei bambini (8-15 anni di età) con ASD (dati di sorveglianza sanitaria relativa al biennio 2006-2007).I bambini inclusi nello studio (n=263) sono stati reclutati grazie al network South Carolina Autism and Developmental Disabilities Monitoring (SCADDM). È stato riportato un andamento crescente nell'uso di farmaci psicotropi anche tra bambini e adolescenti danesi contestualmente all'impiego di farmaci per i disturbi dell'attenzione/iperattività e della melatonina (Rasmussen et al., 2018 [6]). Nello stesso anno, Logan K.W. [7] et al. rende noti i dati estrapolati dalla Autism Impatient Collection (AIC) da cui emerge che il 91,7% dei giovani inclusi nello studio [pazienti con autismo o altre forme di disturbi dello sviluppo, arruolati fino a gennaio 2016 (n° tot = 350; età = 4 - 20 anni; età media = 12,9 anni)] si curava con almeno un farmaco a carattere psicotropo. Lake J.K. et al. (2017) [8] si prefigge un obiettivo più ambizioso: descrivere l'associazione tra variabili demografiche/cliniche e le condizioni mediche associate ad uso di farmaci antipsicotici (seconda generazione) tra 5.150 bambini con ASD. I risultati, separati in due gruppi sulla base dell'età (2-11 anni e 12-17 anni), sono ottenuti dall'Autism Treatment Network (ATN), una rete di 17 centri medici negli Stati Uniti e in Canada creati per fornire assistenza medica completa e di alta qualità ai bambini e adolescenti con ASD.

I dati più aggiornati riguardo l'utilizzo di antipsicotici atipici nella popolazione pediatrica (≤ 18 anni di età) sono raccolti nella recente review (2018) a cura di Lee E.S et al. [9]. Gli studi esaminati includono studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo condotti nell'arco degli ultimi 5 anni. Una ricerca PubMed è stata condotta per ciascuno degli 11 farmaci antipsicotici di seconda generazione attualmente approvati negli Stati Uniti dalla Food and Drug Administration (FDA): clozapina, risperidone, olanzapina, quetiapina, aripiprazolo, ziprasidone, paliperidone, asenapina, iloperidone, lurasidone e cariprazina.

Tramite la revisione della letteratura sono stati reperiti, inoltre, studi riguardanti gli *effetti* dei farmaci antipsicotici nei bambini e negli adolescenti nello spettro autistico. Ad esempio, nello studio di Thomas J. Leskovec et al. (2008) [10] viene analizzata l'efficacia e la tollerabilità degli psicofarmaci nel mitigare i comportamenti disfunzionali come deficit nella socializzazione, comunicazione e rigidità di comportamento, tipici dei bambini con ASD. In

un altro studio, M. De Hert et al. (2010) [11], valuta l'impatto degli antipsicotici di seconda generazione (SGA), che, come visto, registrano un'ampia diffusione tra i bambini e gli adolescenti con ASD. L'autore, attraverso una revisione sistematica della letteratura, conclude che l'uso degli antipsicotici è associato ad effetti avversi di tipo cardio-metabolico ed endocrino, oltre ad una più alta probabilità di incorrere in iperprolattinemia, aumento di peso e altri disturbi metabolici.
Gli effetti indesiderati del mono-antipsicotico ziprasidone vengono valutati più dettagliatamente dall'autore Kelli Dominick et al. (2015) [12], il quale, facendo uso di un ampio database specifico per l' con ASD, ha indagato il profilo di sicurezza di tale farmaco in combinazione ad altri agenti psicotropi in 42 giovani con ASD.
L' unico studio trovato revisionando la letteratura relativa agli antipsicotici che stima le *spese sanitarie* in bambini con ADS è di Liptak G.S. et al. [13]**,** risalente al 2006. In realtà, tale lavoro fornisce dati sui costi relativi all'utilizzo dei servizi sanitari in generale, non specificatamente ad una classe di farmaci. Le ricerche sono state condotte utilizzando il Medical Expenditure Panel Survey (MEPS) e il National (Hospital) Ambulatory Medical Care Surveys (N(H)AMCS). Dalle due indagini sono stati selezionati rispettivamente 31 e 80 bambini con ASD. Si stima che le spese mediche annuali per ogni bambino con ASD si aggirino intorno ai $6.132 rispetto ai $860 della popolazione infantile generale.
Tra gli studi mappati, un altro lavoro a carattere generale è di Pauline A. Filipek et el (2006) [14], che, secondo seguito all'evidenza scientifica e alla personale esperienza clinica, propone un approccio terapeutico *ad hoc* per i bambini autistici sulla base dell'identificazione di comportamenti target. Infine, una panoramica più recente riguardo alle possibili terapie farmacologiche disponibili per il trattamento dei comportamenti aggressivi legati all' ASD e loro relativa efficacia viene fornita dallo studio del 2011 di Nazeer A. et al. [15]. Le classi di farmaci analizzati nello studio sono i seguenti: antipsicotici (risperidone), SSRI (inibitori selettivi del reuptake della serotonina, come fluoxetina e citalopram), alfa2-agonisti (clonidina, guanfacina), psicostimolanti (metifenidato), stabilizzanti dell'umore (valproato).

2.2 Analisi economica

2.2.1 Acquisizione delle alternative farmacologiche

Per la determinazione del costo mensile di acquisizione delle alternative farmacologiche considerate si è fatto ricorso alle Lista di Trasparenza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) relativa ai farmaci in Classe di rimborsabilità A [16] in cui si è reperito il costo unitario (prezzo/mg) di ciascun farmaco incluso nell'analisi (Tabella 1).
Per determinare la spesa effettiva del Servizio Sanitario Nazionale italiano, al prezzo ex-factory è stato applicato uno sconto del 61,25%, come previsto dal comunicato sulle soluzioni largo volume emesso dall'AIFA [17], al fine di stimare prezzi di acquisto dei farmaci considerati dalle strutture erogatrici della terapia farmacologica.
Per la determinazione del consumo medio giornaliero di ciascun principio attivo, si è fatto ricorso al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ciascun antipsicotico

considerato nell'analisi [18-26]. La Tabella 2 riporta la posologia media e il range di assunzione giornaliero per ciascun principio attivo.

Tabella 1 – *Posologia media giornaliera, costo medio unitario e mensile delle alternative farmacologiche*

		Posologia/die			Costo		
Principio attivo	**Prezzo/mg**	**Media**	**Minima**	**Massima**	**Media**	**Minima**	**Massima**
Aloperidolo	€ 0,077	2,00	0,25	4,00	**€ 4,61**	€ 0,58	€ 9,22
Aripiprazolo	€ 0,073	10,00	1,00	20,00	**€ 21,87**	€ 2,19	€ 43,73
Lurasidone	€ 0,050	20,00	20,00	60,00	**€ 30,03**	€ 30,03	€ 90,10
Olanzapina	€ 0,102	5,00	2,50	20,00	**€ 15,35**	€ 7,68	€ 61,41
Risperidone	€ 0,173	1,00	0,13	6,00	**€ 5,18**	€ 0,65	€ 31,10
Clozapina	€ 0,005	100,00	0,13	300,00	**€ 15,65**	€ 0,02	€ 46,96
Levosulpiride	€ 0,013	72,00	25,00	200,00	**€ 27,39**	€ 9,51	€ 76,08
Trifluoperazina	€ 0,027	3,50	1,00	5,00	**€ 2,88**	€ 0,82	€ 4,11

2.2.2 Gestione degli eventi avversi

Al fine di stimare il costo di gestione per il SSN degli eventi avversi associati all'assunzione delle alternative farmacologiche precedentemente elencate, si è ricorso al Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali [27], nonché al Tariffario delle Prestazioni di Assistenza per Acuti [28]. In particolare, si è preso a riferimento il DGR Italiano equivalente all'evento avverso studiato, assumendo il costo di quel DRG parametrato arbitrariamente per tutti gli eventi ad una giornata di Day Hospital. Si precisa peraltro che in età pediatrica il valore dei DRG in generale e anche di quelli considerati nello specifico, sottostima in maniera significativa i costi delle attività svolte, ma che non sono stati reperiti in letteratura studi sull'effettivo maggior onere assistenziale per gestire l'assistenza a soggetti in età pediatrica e in particolare con disturbi del neurosviluppo. Infine, si specifica che, per quanto concerne le voci di costo estratte dal Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali, tali voci potrebbero non essere rappresentative del costo reale degli interventi, in quanto non esiste al momento un Tariffario nazionale degli interventi di Npia nonostante le prestazioni siano svolte con tempi di assistenza differenti rispetto a quelli assunti come indicatore per la tariffa SSN, in particolare se svolte a favore di un soggetto con autismo. I tassi di insorgenza degli eventi avversi associati all'assunzione delle terapie farmacologiche sono stati reperiti nello studio del 2009 di Fallah *et al.* [29] per i seguenti principi attivi: aripiprazolo, lurasidone e risperidone. Tali tassi fanno riferimento al periodo di follow-up dello studio, pari a otto settimane.

Per valutare l'assorbimento di risorse necessarie per la gestione degli eventi avversi del principio attivo aloperidolo, sono stati presi in considerazione i dati registrati nello studio di Anderson *et al.* (1984) [30]. Tale studio, RCT in doppio cieco con placebo, ha coinvolto 40

bambini con ASD, di età compresa tra 2,33 e 6,92 anni, a cui è stato somministrato HAL (0,5-4,0 mg/die) al fine di valutare la sua efficacia ed eventi avversi. Le informazioni relative alle reazioni avverse dell'olanzapina sono state ottenute attraverso l'utilizzo dei tassi estratti dallo studio di Hollander *et al.* (2016) [31]. Quest'ultimo, della durata di 8 settimane, è stato condotto in doppio cieco, controllato con placebo e ha previsto un trattamento parallelo con l'utilizzo dell'olanzapina.
Poiché non sono stati rinvenuti trial clinici randomizzati che riportino i tassi di insorgenza per i principi attivi della clozapina, levosulpiride e trifluoperazina, tali farmaci non sono stati considerati nell'analisi condotta.
Dall'analisi realizzata risulta che il costo associato alla gestione degli eventi avversi per il risperidone è pari a €919,98 (Tabella 2) e costituisce il costo relativo agli eventi avversi più alto nel confronto con le alternative farmacologiche prese in esame. Al contrario, il lurasidone, associato ad un costo di gestione degli eventi avversi di €66,69 (Tabella 2), risulta il farmaco con il più modesto impatto sull'assorbimento di risorse.

Tabella 2 – *Tassi di insorgenza e costi di gestione per evento avverso e farmaco utilizzato*

Evento avverso	Costo Unitario	Source	Aloperidolo [30]	Aripiprazolo [29]	Lurasidone [29]	Olanzapina [31]	Risperidone [29]
Acatisia	€ 20,66	89.7	0,00%	0,00%	6,00%	0,00%	0,00%
Aggressività	€ 162,00	DRG 428	0,00%	2,13%	0,00%	0,00%	0,00%
Anoressia	€ 173,00	DRG 298	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	10,00%
Ansietà	€ 20,66	89.7	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	24,49%
Apatia	€ 20,66	89.7	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	12,50%
Aumento attività motoria	€ 162,00	DRG 428	2,50%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Aumento della sete	€ 173,00	DRG 298	0,00%	3,03%	0,00%	0,00%	12,24%
Aumento dell'appetito	€ 173,00	DRG 298	0,00%	12,12%	0,00%	50,00%	73,47%
Aumento di peso	€ 20,66	89.7	0,00%	4,24%	5,00%	83,33%	10,00%
Aumento salivazione	€ 20,66	89.7	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	10,00%
Bocca secca	€ 173,00	DRG 74	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	18,37%
Congestione nasale	€ 173,00	DRG 74	0,00%	3,64%	0,00%	0,00%	51,02%
Costipazione	€ 156,00	DRG 184	0,00%	0,00%	5,00%	50,00%	12,50%
Diarrea	€ 156,00	DRG 184	0,00%	8,51%	0,00%	0,00%	18,37%
Diminuzione dell'appetito	€ 20,66	89.7	5,00%	12,77%	0,00%	16,67%	6,12%
Diminuzione dell'attività motoria	€ 209,00	DRG 422	10,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Discinesia	€ 234,00	DRG 35	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	12,24%

Disordini extrapiramidali	€ 61,00	DRG 470	0,00%	7,27%	0,00%	0,00%	0,00%
Dolore addominale	€ 179,00	DRG 183	0,00%	4,24%	0,00%	0,00%	10,20%
Dolore all'orecchio	€ 20,66	89.7	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	4,08%
Enuresi	€ 160,00	DRG 327	0,00%	6,38%	0,00%	0,00%	30,61%
Epistassi	€ 231,00	DRG6 6	0,00%	3,03%	0,00%	0,00%	0,00%
Eruzione cutanea	€ 153,00	DRG 284	0,00%	2,42%	0,00%	0,00%	20,00%
Fatica	€ 156,00	DRG 184	0,00%	6,38%	5,00%	0,00%	59,18%
Febbre	€ 209,00	DRG 422	0,00%	9,09%	0,00%	0,00%	0,00%
Gastroentrite	€ 156,00	DRG 184	0,00%	2,13%	0,00%	0,00%	0,00%
Gastroentrite virale	€ 156,00	DRG 184	0,00%	3,03%	0,00%	0,00%	0,00%
Gola infiammata	€ 20,66	89.7	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	10,20%
Incontinenza	€ 160,00	DRG 327	5,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Insonnia	€ 173,00	DRG 74	0,00%	6,38%	0,00%	16,67%	14,29%
Ipersecrezione salivare	€ 173,00	DRG 74	0,00%	6,67%	0,00%	0,00%	0,00%
Ipersonnia	€ 234,00	DRG 35	0,00%	3,03%	0,00%	0,00%	0,00%
Irrequietezza	€ 20,66	89.7	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	6,12%
Irritabilità	€ 162,00	DRG 431	27,50%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Irritazione cutanea	€ 153,00	DRG 284	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	22,45%
Lentezza	€ 20,66	89.7	5,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Letargia	€ 20,66	89.7	0,00%	6,06%	0,00%	0,00%	0,00%
Lividi	€ 20,66	89.7	0,00%	85,11%	0,00%	0,00%	0,00%
Mal di testa	€ 20,66	89.7	0,00%	7,88%	0,00%	16,67%	18,37%
Mutismo o diminuzione del parlare	€ 20,66	89.7	5,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Nasofaringite	€ 173,00	DRG 74	0,00%	21,28%	8,00%	0,00%	10,20%
Nausea	€ 156,00	DRG 184	0,00%	6,38%	5,00%	0,00%	8,16%
Pallore	€ 20,66	89.7	7,50%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Problemi di sonno	€ 173,00	DRG 74	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	22,45%
Reazione distonica acuta	€ 61,00	DRG 470	25,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Rigidità della ruota dentata	€ 2.051,00	DRG 185	5,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Rigidità muscolare	€ 61,00	DRG 470	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	10,20%

Rinite	€ 165,00	DRG 070	0,00%	0,00%	0,00%	16,67%	27,50%
Rinorrea	€ 234,00	DRG 35	0,00%	4,85%	0,00%	0,00%	0,00%
Sbavare	€ 162,00	DRG 431	5,00%	9,09%	0,00%	0,00%	26,53%
Sedazione	€ 61,00	DRG 470	77,50%	24,24%	4,00%	66,67%	0,00%
Sintomi simil-influenzali	€ 165,00	DRG 070	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	10,00%
Sonnolenza	€ 61,00	DRG 470	0,00%	51,06%	12,00%	0,00%	72,50%
Tachicardia	€ 183,00	DRG 139	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	12,24%
Tosse	€ 274,00	DRG 97	0,00%	7,27%	5,00%	0,00%	2,50%
Tremore	€ 234,00	DRG 35	12,50%	10,30%	0,00%	0,00%	10,00%
Vertigini	€ 20,66	89.7	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	16,33%
Visione offuscata	€ 212,00	DRG 048	0,00%	0,00%	0,00%	16,67%	0,00%
Vomito	€ 20,66	89.7	0,00%	13,33%	18,00%	0,00%	32,65%
Totale			**€ 284,57**	**€ 347,45**	**€ 66,69**	**€ 320,96**	**€ 919,98**

2.2.3 Follow-up

Dallo studio di Liptak *et al.* (2006) [13], è stato possibile estrapolare i driver delle risorse relative al monitoraggio per una persona nello spettro autistico in età pediatrica, nonché la frequenza media di ricorso a visite ambulatoriali, mediche, domiciliari e a prescrizioni mediche ripetute (Tabella 3). Dall'analisi emerge come il costo di monitoraggio per una persona nello spettro autistico in età pediatrica sia pari annualmente a €89,20 in media e compreso in un range che va da €17,99 a €160,36. Si tiene a specificare come tali evidenze relative al follow-up siano riferite a dati di letteratura scientifica internazionali, probabilmente non direttamente riferibili alla realtà italiana in termini di driver di costo, anche solo di proxy.

Tabella 3 – *Costi di monitoraggio per una persona nello spettro autistico in età pediatrica*

	Costo Unitario	Frequenza media/anno [13]	Min [13]	Max [13]
Visite mediche	**€ 20,66 [27]**	**0,67**	0,41	0,93
Visite domiciliari	**€ 25,82 [32]**	**2,38**	0,00	4,75
Prescrizioni mediche con refills	**€ 7,75 [29]**	**1,82**	1,23	2,40
		€ 89,18	**€ 17,99**	**€ 160,36**

2.2.3 Assorbimento di risorse annuale

Dall'analisi di tutti i parametri considerati nello studio, nonché del costo unitario di ciascuno di essi, è stato possibile determinare il costo pieno di gestione mediante terapie farmacologiche appartenenti alla famiglia degli antipsicotici di un bambino con ASD. Il farmaco associato al più alto assorbimento di risorse è il risperidone, con un costo annuale di €1.014,36, mentre la terapia associata al consumo di risorse minore è quella basata sull'assunzione del lurasidone, con un costo annuale pari a €185,93 (Tabella 4). Considerando l'assorbimento delle risorse economiche per fronteggiare le reazioni avverse, il costo medio mensile dei principi attivi contenuti nella Tabella 4 risulta essere di €492,54.

Tabella 4 – *Assorbimento di risorse mensile, medio e per alternativa farmacologica per la gestione di una persona nello spettro autistico in età pediatrica*

Farmaci con evidenze di eventi avversi					
	Costo Farmacologico mensile	**Costi degli eventi avversi**	**Costi follow-up**	**Costo Totale**	**Costo Medio**
Aloperidolo	€ 4,61	€ 284,57	€ 89,20	**€ 378,38**	€ 492,54
Aripiprazolo	€ 21,87	€ 347,45	€ 89,20	**€ 458,51**	
Lurasidone	€ 30,03	€ 66,69	€ 89,20	**€ 185,93**	
Olanzapina	€ 15,35	€ 320,96	€ 89,18	**€ 425,51**	
Risperidone	€ 5,18	€ 919,98	€ 89,20	**€ 1.014,36**	
Farmaci senza evidenze di eventi avversi					
	Costo Farmacologico annuale	**Costi degli eventi avversi**	**Costi follow-up**	**Costo Totale**	**Costo Medio**
Clozapina	€ 15,65	-	€ 89,20	**€ 104,85**	€ 104,51
Levosulpiride	€ 27,39	-	€ 89,20	**€ 116,59**	
Trifluoperazina	€ 2,88	-	€ 89,20	**€ 92,08**	
Media complessiva classe farmacologica					**€ 347,03**

È da considerare che i risultati relativi all'assunzione dei farmaci clozapina, levosulpiride e trifluoperazina sono stati calcolati in assenza di trial clinici che potessero dare indicazioni sui tassi di insorgenza degli eventi avversi. Al fine di evitare una sottostima in termini di assorbimento delle risorse relativamente a questi farmaci, l'analisi dei costi di queste alternative è stata tenuta separata da quella relativa a aloperidolo, aripiprazolo, lurasidone, olanzapina e risperidone, per le quali vi è in letteratura disponibilità dei tassi di insorgenza degli eventi avversi da trial clinico.
La levosulpride risulta dunque il farmaco associato al costo annuale più elevato, pari a € 116,59; al contrario, la trifluoperazina è l'alternativa che comporta l'assorbimento di risorse più modesto su base annuale (€92,08). A prescindere dall'alternativa farmacologica considerata, il costo medio di gestione di una persona nello spettro autistico in età pediatrica per questo sottogruppo di farmaci è pari a €104,51 (Tabella 4).

2.2.4 Analisi di sensitività univariata

Al fine di ridurre l'incertezza che caratterizza i parametri considerati nell'analisi e dunque i risultati ottenuti in termini di costo medio di erogazione delle alternative farmacologiche investigate, è stata condotta un'analisi di sensitività deterministica ad un via che tiene conto dei range di scostamento dei parametri analizzati.

Figura 2 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA)*

Come è possibile osservare in Figura 2, il parametro la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di visite domiciliari mensili a cui il paziente si sottopone: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €408,32; al contrario, una riduzione nel numero mensili di visite domiciliari, comporta una riduzione del costo medio di gestione del paziente pari a €285,68.

Anche le visite ambulatoriali e le prescrizioni mediche con refills, rispetto allo scenario base, determinano un aumento/ diminuzione del costo medio di dica €10. Per quanto riguarda i principi attivi, l'oscillazione del costo medio di gestione è quasi nulla.

3.CONCLUSIONI

La presente analisi ha cercato di determinare, a livello più alto di accuratezza, mediante la realizzazione di una analisi della letteratura disponibile e la conduzione di un'analisi economica, i costi associati alla gestione della persona nello spettro autistico in età pediatrica mediante ricorso a terapia farmacologica basata su antipsicotici. Da tale analisi è emerso che l'assorbimento di risorse annuale medio per le persone nello spettro autistico in età pediatrica è più elevato se paragonato a quello che caratterizza la popolazione

pediatrica generale. In particolare, la terapia basata sui costi di acquisizione farmacologici più alti è risultata quella basata sull'assunzione del farmaco lurasidone (€30,03), mentre il trifluoperazina è associato al costo più modesto tra le terapie considerate, pari a €2,88. Dal punto di vista della gestione degli eventi avversi, è il ricorso a risperidone che implica l'assorbimento di risorse più elevato (€919,98), mentre il lurasidone è associato al minor costo pari a €66,69. A tutte le alternative oggetto di analisi è stato associato un costo di follow-up pari a €89,20 e, pertanto, tale parametro non implica di sé un differenziale di risorse assorbite tra quelle incluse nell'analisi. Il costo medio annuale di gestione, a prescindere dall'alternativa farmacologica utilizzata, è pari a €347,03.
La più importante criticità della presente analisi consiste nel mancato reperimento dei tassi di insorgenza degli eventi avversi associati a tutte le alternative farmacologiche: infatti, per clozapina, levosulpiride e trifluoperazina non è stato condotto un trial clinico che potesse informare la probabilità di insorgenza degli eventi avversi associati a tali terapie. Il costo medio annuale di gestione di una persona nello spettro autistico in età pediatrica è verosimilmente sottostimato per quanto riguarda i farmaci clozapina, levosulpiride e trifluoperazina a causa della mancanza di tali informazioni. Un ulteriore punto critico è relativo alla mancanza di studi di costo-efficacia che riguardassero l'analisi dei principi attivi qui considerati nel target di pazienti di interesse e che, quindi, ne determinasse il costo-beneficio e l'appropriatezza di impiego delle risorse sanitarie in tale ambito del setting assistenziale italiano.

BIBLIOGRAFIA

1. Ruggeri M, Basile M, Armuzzi A, Cicchetti A. Activity-based costing and budget analysis of vedolizumab versus conventional treatments in ulcerative colitis and Crohn's disease: Analisi Organizzativa e di Budget Dell'introduzione di Vedolizumab Vs Terapie Tradizionali in Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn. *Global & Regional Health Technology Assessment*. 2017 Aug;4(1):88–99
2. Rosenberg RE, Mandell DS, Farmer JE, Law JK, Marvin AR, Law PA. Psychotropic medication use among children with autism spectrum disorders enrolled in a national registry, 2007-2008. *J Autism Dev Disord*. 2010 Mar;40(3):342-51
3. Schubart JR, Camacho F, Leslie D. Psychotropic medication trends among children and adolescents with autism spectrum disorder in the Medicaid program. *Autism*. 2014 Aug;18(6):631-7
4. Madden JM, Lakoma MD, Lynch FL, Rusinak D, Owen-Smith AA, Coleman KJ, Quinn VP, Yau VM, Qian YX, Croen LA. Psychotropic Medication Use among Insured Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2017 Jan;47(1):144-154
5. Logan SL, Nicholas JS, Carpenter LA, King LB, Garrett-Mayer E, Charles JM. High prescription drug use and associated costs among Medicaid-eligible children with autism spectrum disorders identified by a population-based surveillance network. *Ann Epidemiol*. 2012 Jan;22(1):1-8

6. Rasmussen L, Bilenberg N, & PottegardA.. Use of ADHD medication, antipsychotics, antidepressants, and melatonin in children and adolescents with autism spectrum disorder: A Danish drug utilization study. In PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY. 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY. 2018, Aug; 27:447-447.
7. Wink LK, Pedapati EV, Adams R, Erickson CA, Pedersen KA, Morrow EM, Kaplan D, Siegel M; Autism and Developmental Disorders Inpatient Research Collaborative (ADDIRC). Characterization of Medication Use in a Multicenter Sample of Pediatric Inpatients with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018 Nov;48(11):3711-3719
8. Lake JK, Denton D, Lunsky Y, Shui AM, Veenstra-VanderWeele J, Anagnostou E. Medical Conditions and Demographic, Service and Clinical Factors Associated with Atypical Antipsychotic Medication Use Among Children with An Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2017 May;47(5):1391-1402
9. Lee ES, Vidal C, Findling RL. A Focused Review on the Treatment of Pediatric Patients with Atypical Antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018 Nov;28(9):582-605
10. Leskovec TJ, Rowles BM, Findling RL. Pharmacological treatment options for autism spectrum disorders in children and adolescents. *Harv Rev Psychiatry*. 2008;16(2):97-112
11. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry*. 2011 Apr;26(3):144-58
12. Dominick K, Wink LK, McDougle CJ, Erickson CA. A Retrospective Naturalistic Study of Ziprasidone for Irritability in Youth with Autism Spectrum Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015 Jun;25(5):397-401
13. Liptak GS, Stuart T, Auinger P. Health care utilization and expenditures for children with autism: data from U.S. national samples. *J Autism Dev Disord*. 2006 Oct;36(7):871-9
14. Filipek PA, Steinberg-Epstein R, Book TM. Intervention for autistic spectrum disorders. *NeuroRx*. 2006 Apr;3(2):207-16
15. Nazeer A. Psychopharmacology of autistic spectrum disorders in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2011 Feb;58(1):85-97
16. Liste di Trasparenza AIFA; disponibile a: http://www.aifa.gov.it/content/tabelle-farmaci-di-classe-e-h-al-15102018.
17. COMUNICATO SULLE SOLUZIONI LARGO VOLUME, Agenzia Italiana del Farmaco, https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/111.36310.11465685596578243.pdf.
18. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) Aloperidolo; disponibile a: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003018_040351_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3.
19. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) Aripiprazolo; disponibile a:

https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003029_044543_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3.
20. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) Lurasidone; disponibile a: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170713138174/anx_138174_it.pdf.
21. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) Olanzapina; disponibile a: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001230_033638_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3.
22. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) Risperidone; disponibile a: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001445_028752_FI.pdf&retry=0&sys=m0b1l3.
23. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) Clozapina; disponibile a: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000828_035136_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3.
24. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) Levosulpiride; disponibile a: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000913_027210_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3.
25. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) Trifluoperazina; disponibile a: http://rcp.gruppocsf.com/rcp/RCP_PARMODALIN.PDF.
26. https://cpnp.org/guideline/essentials/antipsychotic-dose-equivalents
27. Ministero della Salute - Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali; disponibile a: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=1767&area=programmazioneSanitariaLea&menu=lea.
28. Ministero della Salute - Tariffario delle Prestazioni di Assistenza per Acuti; disponibile a: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=1349&area=ricoveriOspedalieri&menu=sistema.
29. Fallah MS, Shaikh MR, Neupane B, Rusiecki D, Bennett TA, Beyene J. Atypical Antipsychotics for Irritability in Pediatric Autism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019 Apr;29(3):168-180
30. Anderson LT, Campbell M, Grega DM, Perry R, Small A M, Green WH. . Haloperidol in the treatment of infantile autism: Effects on learning and behavioral symptoms. *Am J Psychiatry*. 1984 Oct;141(10):1195-202
31. Hollander E, Wasserman S, Swanson EN, Chaplin W, Schapiro ML, Zagursky K, Novotny S. A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006 Oct;16(5):541-8
32. ATS Sardegna; disponibile a: http://www.aslnuoro.it/index.php?xsl=7&s=28056&v=2&c=103.

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

La consultazione pubblica sugli interventi terapeutici farmacologici D2 bloccanti 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).

Di seguito vengono riportati i risultati della consultazione pubblica:

D2 BLOCCANTI		
	Domanda	**Media dei punteggi assegnati**
	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**
	Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile).	
	Nome_stakeholder che hanno partecipato alla consultazione pubblica	
1	A.p.s. Coloriamo il Mondo	
2	AIFI	
3	AITNE Associazione italiana Terapisti della Neuro e Psicomotricità dell'età evolutiva	
4	ALA onlus (Associazione Lucana Autismo)	
5	ANGSA ONLUS	
6	Associazione Culturale Pediatri	
7	Associazione di promozione sociale iFun	
8	CRC BALBUZIE	
9	Fondazione Marino per l'autismo ONLUS	
10	Fondazione Pugliese per le Neurodivetsità E.T.S.	
11	GRUPPO ASPERGER ONLUS	

In questa consultazione il questionario prevedeva la possibilità di assegnare un punteggio per esprimere il proprio grado di accordo/disaccordo per ciascuna delle cinque affermazioni. Per favorire il contributo degli stakeholder, nelle consultazioni successive è stata inserita una domanda aperta.

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 le 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.

Formulazione finale della raccomandazione

Successivamente al processo di consultazione pubblica e revisione esterna indipendente, 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 un possibile componente di un insieme di interventi che includa anche interventi non farmacologici.

La versione finale della raccomandazione è stata integrata da una nota di chiarimento e nei testi di accompagnamento il Panel ha perfezionato le conclusioni dell'EtD ed ha reso esplicito il razionale dell'utilizzo della terminologia D2 bloccanti. Il Panel ha infine predisposto premesse e testi di commento descrittivi e di chiarimento per chiarire che la raccomandazione deve essere implementata tenendo in considerazione anche gli altri interventi esaminati nell'ambito di questa Linea Guida e che potrebbero essere più appropriati per il bambino o adolescente con ASD. L'uso di interventi farmacologici dovrebbe essere limitato alla gestione clinica dei sintomi associati quando gli interventi non farmacologici disponibili e adeguatamente condotti si siano rilevati insufficienti.

Tutti i membri del Panel e i 3 revisori esterni hanno approvato la formulazione finale della raccomandazione e i testi di accompagnamento.

Nel febbraio 2023 è stato condotto un aggiornamento della letteratura disponibile. Il gruppo di revisione sistematica e i membri del Panel hanno valutato le modifiche apportate alle metanalisi ed hanno concluso che queste non hanno comportato inconsistenze con i

giudizi EtD e con la raccomandazione finale formulata dal Panel sulla base dei dati presentati al meeting.

Raccomandazione finale

Il Panel della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico suggerisce di usare i D2 bloccanti in bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove). Nota: Si fa presente che la maggior parte degli studi che sono stati valutati dal Panel includeva bambini con disturbi del comportamento. Pertanto, l'implementazione di questa raccomandazione dovrebbe essere valutata in presenza di disturbi del comportamento associati.

Quesito

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico bisognerebbe utilizzare inibitori del reuptake della serotonina e/o noradrenalina vs. non utilizzare gli inibitori del reuptake della serotonina e/o noradrenalina?

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 Linea 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 Linea 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 SSRI e/o SNRI con il placebo nel trattamento del disturbo dello spettro autistico. Sono stati inclusi RCT con disegno parallelo, cross over o con sospensione. 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.

Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi

È stato effettuato un aggiornamento delle ricerche sistematiche della letteratura fino a febbraio 2023, senza limitazioni di lingua. Per la strategia di ricerca per gli effetti desiderabili ed indesiderabili sono stati inoltre ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli identificati attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov). Per l'identificazione di studi riguardanti l'accettabilità, i valori, l'equità, la fattibilità, le risorse economiche degli interventi è stata effettuata la ricerca sistematica della letteratura consultando le banche dati, in combinazione con le strategie sviluppate per l'identificazione degli studi sull'efficacia degli interventi.

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to February 15, 2023>

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 fluoxetin* or fluvoxamin* or paroxetin* or sertralin* or desvenlafaxin* or duloxetin* or milnacipran or venlafaxin*).tw.
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.
19 (school adj2 age*).ti,ab.
20 17 or 18 or 19
21 16 and 20
22 limit 21 to yr="2019 -Current"

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 fluoxetin* or fluvoxamin* or paroxetin* or sertralin* or desvenlafaxin* or duloxetin* 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

Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 2, February 2023); Cochrane Central Register of Controlled Trials (Issue 2, March 2023):

#1MeSH descriptor: [Child Development Disorders, Pervasive] explode all trees
#2asperger*
#3(autis* or ASD or ASDs):ti,ab,kw
#4kanner*
#5((pervasiv* NEXT development* NEXT disorder*) OR PDD or PDDs):ti,ab,kw
#6rett*:ti,ab,kw
#7MeSH 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 fluoxetin* or fluvoxamin* or paroxetin* or sertralin* or desvenlafaxin* or duloxetin* or milnacipran or venlafaxin*)
#14bupropion* or mirtazapin* or vortioxetin*
#15#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14
#16#8 and #15 with Publication Year from 2019 to present, with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to present, in Trials
#17#8 and #15 with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to present, in Cochrane Reviews

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 fluoxetin* or fluvoxamin* or paroxetin* or sertralin* or desvenlafaxin* or duloxetin* 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

Embase <1974 to 2023 February 15>

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 fluoxetin* or fluvoxamin* or paroxetin* or sertralin* or desvenlafaxin* or duloxetin* or milnacipran or venlafaxin*).tw.
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.
19 (school adj2 age*).ti,ab.
20 17 or 18 or 19
21 16 and 20
22 limit 21 to yr="2019 -Current"

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 fluoxetin* or fluvoxamin* or paroxetin* or sertralin* or desvenlafaxin* or duloxetin* 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

APA PsycInfo <1806 to February Week 1 2023>

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$.tw.
8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
9 Serotonin Reuptake Inhibitors/
10 selective serotonin reuptake inhibitor$.tw.
11 (SSRI* or SNRI*).mp.
12 5 hydroxytryptamine.tw.
13 5HT.tw.
14 (citalopram or escitalopram or fluoxetin* or fluvoxamin* or paroxetin* or sertralin* or desvenlafaxin* or duloxetin* or milnacipran or venlafaxin*).tw.
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
24 limit 23 to yr="2019 -Current"

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$.tw.
8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
9 Serotonin Reuptake Inhibitors/
10 selective serotonin reuptake inhibitor$.tw.
11 (SSRI* or SNRI*).mp.

12 5 hydroxytryptamine.tw.
13 5HT.tw.
14 (citalopram or escitalopram or fluoxetin* or fluvoxamin* or paroxetin* or sertralin* or desvenlafaxin* or duloxetin* 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

CINAHL EbscoHOST February 16, 2023

S17S15 AND S16
S16TX (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*)
S15S8 AND S14
S14S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13
S13TX (bupropion* or mirtazapin* or vortioxetin*)
S12TX (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*))
S10TX selective serotonin reuptake inhibitor*
S9MH “Serotonin Uptake Inhibitors”
S8S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7
S7TI asperg* OR AB asperg*
S6TI kanner* OR AB kanner*
S5TX “pervasive developmental disorder” OR TX “pervasive developmental disorders”
S4TI(PDD)
S3TI(ASD or ASDs)
S2TX autis*
S1(MH “Child Development Disorders, Pervasive+”)

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 autis*
S1	(MH “Child Development Disorders, Pervasive+”)

Clinicaltrials.gov February 16, 2023

SSRI OR serotonin OR fluvoxamine OR fluoxetine OR fluvocamine OR Paroxetine OR Sertraline OR Citalopram OR venlafaxine | Studies With Results | Interventional Studies | autism OR autistic OR ASD | Child
Applied Filters: With Results; Interventional; Child (birth–17); Last update posted ≥ 2019

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

ICTRP February 16, 2023
Condition: autism OR autistic OR ASD
Intervention: SSRI OR serotonin OR fluvoxamine OR fluoxetine OR fluvocamine OR Paroxetine OR Sertraline OR Citalopram OR venlafaxine
Applied Filters: "Search for clinical trials in children"

Processo di selezione degli studi di efficacia e sicurezza

Prisma flow diagram 2019

*Studi esclusi con ragione: Due studi consideravano esiti diversi da quelli definiti a priori (Buchsbaum 2001; Chantiluke *et al.*, 2015), due studi non erano studi clinici controllati randomizzati (Desousa, 2010; Owley *et al.*, 2005), quattro studi erano commenti, poster o rianalisi di altri studi (King *et al.*, 2010; Scahill *et al.*, 2012; Steiner *et al.*, 1999; Volkmar, 2009), uno studio considerava una popolazione di adulti (Carminati *et al.*, 2016), uno studio aveva un obiettivo diverso rispetto alla valutazione di efficacia del farmaco (King *et al.*, 2013) e uno studio (Sugie *et al.*, 2005) presentava i risultati per fenotipo anziché per tipo di trattamento ricevuto. Infine, due studi sono stati esclusi perché consideravano un farmaco che è stato ritirato dal mercato per valvulopatia cardiaca (Fenfluramina) (; Barthelemy *et al.*, 1989; Leventhal *et al.*, 1993).

Update 2023

Tabella studi esclusi aggiornamento 2023

Studio	Motivo di esclusione
Maniram J, Karrim SBS, Oosthuizen F, Wiafe E. Pharmacological Management of Core Symptoms and Comorbidities of Autism Spectrum Disorder in Children and Adolescents: A Systematic Review. Neuropsychiatr Dis Treat. 2022 Aug 7;18:1629-1644. doi: 10.2147/NDT.S371013.	RS che include studi già considerati nella precedente versione

Zhou MS, Nasir M, Farhat LC, Kook M, Artukoglu BB, Bloch MH. Meta-analysis: Pharmacologic Treatment of Restricted and Repetitive Behaviors in Autism Spectrum Disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2021 Jan;60(1):35-45. doi: 10.1016/j.jaac.2020.03.007.	RS che include studi già considerati nella precedente versione

Evidence to Decision Framework

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) e/o inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina (SNRI) vs non utilizzare SSRI e/o SNRI?	
POPOLAZIONE:	Bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD)
INTERVENTO:	Utilizzo di inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) e/o inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina (SNRI)
CONFRONTO:	Non utilizzo di inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) e/o inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina (SNRI)
ESITI PRINCIPALI:	Ansia; Eventi avversi gravi; Sintomi nucleari (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi); Sintomi nucleari (comunicazione sociale, interazione sociale); Eventi avversi; Irritabilità; Funzionamento globale; Iperattività; Capacità di linguaggio inappropriata
SETTING:	Ambulatoriale e Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Servizio Sanitario Nazionale
BACKGROUND:	Linee Guida ISS sulla diagnosi e trattamento di bambini ed adolescenti con ASD
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy dell'Istituto Superiore di Sanità relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del Panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Arduino Maurizio Giuseppe, Bellosio Cristina, Biasci Sandra, Buono Serafino, Cordò Concetta, Di Tommaso Emanuela, Duff Clelia Maria, Felici Claudia, Massagli Angelo, Nardocci Francesco, Reali Laura, Schunemann Holger, Tancredi Raffella, Venturini Lorella Membri del Panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: Cappa Corrado, Molteni Massimo, Zuddas Alessandro Membri assenti: Valeri Giovanni Tutti i membri hanno approvato la formulazione del testo della raccomandazione sottoposta a consultazione pubblica, revisione esterna e la formulazione finale del testo della raccomandazione.

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Si veda testo **Premessa SSRI/SNRI** della sezione **INTERVENTI TERAPEUTICI FARMACOLOGICI** della Linea Guida	
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Irrilevanti ● Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non lo so	Si veda **Appendice A**	
Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Grandi ○ Moderati ● Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non lo so	Si veda **Appendice B**	
Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta	La qualità delle prove è stata abbassata per limiti metodologici nella conduzione degli studi dovuti principalmente ai metodi utilizzati per la randomizzazione nella fase di selezione dei partecipanti, alla mancanza	

○ Nessuno studio incluso	di cecità dei valutatori degli esiti e all'assenza di analisi ITT per i persi al follow-up. Inoltre, la qualità delle prove è stata abbassata per imprecisione dei risultati dovuta alla bassa numerosità campionaria e ampi intervalli di confidenza delle misure di associazione. Complessivamente la qualità delle prove è stata giudicata molto bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa).	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità	La ricerca di letteratura, aggiornata alla data del 20 febbraio 2023, ha individuato due studi (McConachie *et al.*, 2015; McConachie *et al.*, 2018) che riportano i risultati di un progetto denominato MeASURe con i seguenti obiettivi: a. Identificare ed esaminare gli strumenti utilizzati per la valutazione degli esiti in bambini con ASD b. Identificare quali esiti sono importanti per i genitori di bambini con ASD per il monitoraggio dei progressi nel tempo. Per rispondere a questi due obiettivi il progetto prevedeva: 1) una revisione della letteratura qualitativa, usando le banche dati MEDLINE, CINAHL e PsycINFO (fino a dicembre 2012); 2) una consultazione - tramite gruppi e via e-mail – con le famiglie di bambini e adolescenti con ASD; 3) un sondaggio attraverso reti di professionisti della salute, dell'istruzione e ricercatori per esplorare quali esiti sono più spesso misurati dai professionisti della prima infanzia nel monitorare i progressi dei bambini. <u>Risultati</u> È stata riscontrata una notevole differenza tra gli esiti valutati importanti dai genitori e gli esiti più frequentemente misurati da clinici e educatori. L'esperienza dei genitori con i loro figli li porta a enfatizzare risultati come il benessere emotivo dei bambini ed il loro funzionamento all'interno del nucleo famigliare. I clinici e gli educatori hanno riconosciuto di essere portati a misurare, invece, ciò per cui hanno gli strumenti. Inoltre, hanno riconosciuto che la loro pratica è influenzata da un'enfasi sulle caratteristiche dei sintomi nucleari che definiscono lo spettro autistico e sui disturbi del comportamento; quindi, sono più portati a pensare come il bambino agisce sull'ambiente piuttosto che vedere come il bambino è influenzato dall'ambiente. In seguito alla consultazione con i genitori, sono stati selezionati e discussi gli esiti legati a difficoltà funzionali, indicatori di livelli di attività, indicatori di relazioni sociali ed esiti legati alla famiglia. Nella seguente figura sono riportati i primi dieci esiti in ordine di importanza dal primo all'ultimo.	

Esito	Posizione
Felicità	1
Ansia	2
Disagio se si viene toccati, ipersensibilità a luci o rumori troppo forti	3,5
Autostima	3,5
Angoscia	5
Comprensione di immagini e risoluzione di problemi utilizzando il ragionamento visivo	7
Relazioni con fratelli e sorelle	7
Stress genitoriale (insonnia, sintomi fisici)	7
Aggressività	10
Insonnia notturna	10
Esclusione sociale	10

Bibliografia

- McConachie H, Parr JR, Glod M, Hanratty J, Livingstone N, Oono IP, Robalino S, Baird G, Beresford B, Charman T, Garland D, Green J, Gringras P, Jones G, Law J, Le Couteur AS, Macdonald G, McColl EM, Morris C, Rodgers J, Simonoff E, Terwee CB, Williams K. Systematic review of tools to measure outcomes for young children with autism spectrum disorder. *Health Technol Assess*. 2015 Jun;19(41):1-506
- McConachie H, Livingstone N, Morris C, Beresford B, Le Couteur A, Gringras P, Garland D, Jones G, Macdonald G, Williams K, Parr JR. Parents Suggest Which Indicators of Progress and Outcomes Should be Measured in Young Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018 Apr;48(4):1041-1051

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ●Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento	**Per ciò che concerne gli effetti desiderabili,** gli SSRI probabilmente hanno un effetto piccolo o nullo su: - Iperattività - Funzionamento globale (valutato con CGI) gli SSRI potrebbero avere un effetto piccolo o nullo su: -Ossessioni e compulsioni - Irritabilità Potrebbero ridurre i sintomi core (comunicazione sociale, interazione sociale) e l'ansia. Le prove sono molto incerte relativamente a - Sintomi core (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi) - Funzionamento globale	

○ Varia ○ Non lo so	**Per ciò che concerne gli effetti indesiderabili,** gli SSRI potrebbero aumentare il rischio di eventi avversi e drop-out dovuti a eventi avversi. Le prove sono molto incerte relativamente all'effetto del trattamento su: - Ansia misurata come evento avverso - Eventi avversi gravi. Per quanto attiene ai valori, i due studi inclusi hanno riscontrato una notevole differenza tra gli esiti valutati importanti dai genitori e gli esiti più frequentemente misurati da clinici ed educatori.	

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Costi molto elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non so	Vedi report analisi economica	

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Vedi report analisi economica	

Costo efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso	Vedi report analisi economica	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ● Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non lo so	Attraverso la ricerca della letteratura, aggiornata al 20 febbraio 2023, non sono stati identificati studi che valutassero quest'aspetto.	La possibilità di accesso alle cure e i costi legati all'intervento e al follow-up sono aspetti importanti da prendere in considerazione. Avere minore accesso ai fornitori di assistenza sanitaria e dover sostenere dei costi per ricevere assistenza (in particolare quella legata agli effetti collaterali dell'intervento) sono condizioni di svantaggio. Inoltre, è prevedibile molta variabilità in

		termine di impatto sull'equità.
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali Stakeholder?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ○ Si ● Varia ○ Non lo so	La ricerca sistematica della letteratura, aggiornata al 20 febbraio 2023, ha identificato un solo studio che presentava dati riguardanti l'influenza del trattamento sull'accettabilità (Bowker *et al.*, 2011). Lo studio ha effettuato una rilevazione tramite somministrazione di questionari per indagare le motivazioni alla base della scelta terapeutica dei genitori di bambini ed adolescenti nello spettro autistico e la loro percezione dei cambiamenti in seguito alla terapia assunta. Sono stati raccolti 970 questionari (93% dal Nord America), il 96,4% relativo a bambini ed adolescenti nello spettro autistico e compilati dai genitori. Tra i fattori che vengono ritenuti dallo studio come determinanti per i genitori nella scelta della tipologia di trattamento per i figli con disturbo dello spettro autistico, vi erano: a) la propria credenza nella causa alla base del disturbo; b) lo stile genitoriale; c) lo stile di vita; d) lo status socio-economico; e) la facilità di accesso ai servizi e alle cure; f) l'impatto dei media e le testimonianze di altre famiglie. Dalla rilevazione è emerso che il 77% avevano ricevuto una terapia per ASD nel corso della vita, con una frequenza maggiore nel Nord America (76,7%) rispetto al resto del mondo (57,1%). Solo il 14,6% faceva uso di farmaci. In base alla valutazione del genitore sull'efficacia del trattamento, l'area di funzionamento che più traeva vantaggio dalla terapia farmacologica era quella comportamentale (31,9%), mentre meno genitori indicavano come sede di maggiore giovamento le aree cognitiva (16,3%), attentiva (14,2%), linguistica (12,8%), sociale (11,3%) e fisica (3,5%). La terapia farmacologica risultava essere il trattamento interrotto più di frequente (20%), e le ragioni per l'interruzione erano principalmente la mancanza di efficacia (43% dei casi di discontinuità, e cioè il 17% tra tutti quelli che avevano utilizzato almeno una volta terapia farmacologica) e gli eventi avversi (29% dei casi di discontinuità, e 11% di tutti coloro che avevano utilizzato almeno una volta terapia farmacologica). Lo studio concludeva inoltre che l'evidenza empirica non riveste un'importanza primaria per i genitori nella scelta dei trattamenti per i loro figli nello spettro autistico, visto che il sottoutilizzo di terapie supportate da prove di efficacia si affianca all'uso frequente di trattamenti non evidence-based: data l'apparente preponderanza delle famiglie di bambini autistici ad utilizzare trattamenti non basati	Il panel ha fatto presente che la revisione delle prove sia stata focalizzata solo sui genitori sebbene possibile identificare altri portatori di interesse (Stakeholder). Diversi membri del Panel hanno osservato come possa esistere variabilità rispetto all'accettabilità dell'intervento tra i vari portatori di interesse.

	sull'evidenza, e in alcuni casi, trattamenti potenzialmente dannosi, la comunità scientifica ha la responsabilità di esplorare tutte le strade possibili per aiutare i genitori a prendere decisioni ben informate. Ai fini di valutare l'accettabilità del trattamento, sono stati estratti i dati relativi ai drop-out dovuti ad eventi avversi negli studi RCT inclusi per valutare l'efficacia e la sicurezza. I risultati degli studi sono riportati nella tabella in **Appendice C.** **Bibliografia** • Bowker A, D'Angelo NM, Hicks R, Wells K. Treatments for autism: parental choices and perceptions of change. *J Autism Dev Disord*. 2011 Oct;41(10):1373-82	

Fattibilità

E' fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non lo so	L'aggiornamento della ricerca, effettuata in data 20 febbraio 2023, così come quella condotta nel 2019, non ha portato all'identificazione di studi di fattibilità del trattamento con SSRI e/o SNRI di bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico.	

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	**Piccoli**	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	**Piccoli**	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	**Importante incertezza o variabilità**	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	**Non è favorevole né al confronto né all'intervento**	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	**Costi moderati**	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	**Bassa**	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	**Nessuno studio incluso**
EQUITA'	Riduce l'equità	**Probabilmente riduce l'equità**	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		**Varia**	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	**Raccomandazione condizionata contro l'intervento**	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	●	○	○	○

APPENDICE A

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con no SSRIs e/o SNRIs	Rischio con SSRIs e/o SNRIs			
Sintomi core (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi) - SSRI (ABC-CV) valutato con: Aberrant Behavior Checklist–Community version (punteggi inferiori indicano miglioramento) Scala da: 0 a 3 follow up: 12 settimane	-	SMD **0.03 SD maggiore** (0.22 inferiore a 0.28 maggiore)	-	255 (2 RCT)[1,2]	⊕⊕◯◯ BASSA[a,b]
Sintomi core (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi) - SSRI (RBS) valutato con: Repetitive Behavior Scale–Revised (punteggi inferiori indicano miglioramento) Scala da: 0 a 3 follow up: 12 settimane	-	SMD **0.2 SD inferiore** (0.56 inferiore a 0.16 maggiore)	-	256 (2 RCT)[1,2]	⊕⊕◯◯ BASSA[a,b]
Ossessioni, compulsioni SSRI vs placebo (CYBOCS-PDD) valutato con: CYBOCS-PDD/VAS OCB (punteggi inferiori indicano miglioramento) follow up: medio 14.6 settimane	-	SMD **0.03 SD inferiore** (0.35 inferiore a 0.28 maggiore)	-	462 (4 RCT)[1,2,3,4]	⊕⊕◯◯ BASSA[a,c]

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con no SSRIs e/o SNRIs	Rischio con SSRIs e/o SNRIs			
Sintomi core (comunicazione sociale, interazione sociale) - SSRI vs placebo (ABC-CV) valutato con: Aberrant Behavior Checklist–Community version social withdrawal (punteggi inferiori indicano miglioramento) follow up: medio 14 settimane	-	SMD **0.2 SD inferiore** (0.56 inferiore a 0.16 maggiore)	-	302 (3 RCT)[1,2,3]	⊕⊕◯◯ BASSA[a,c]
Irritabilità SSRI vs placebo (ABC CV) valutato con: Aberrant Behavior Checklist–Community version Irritability (punteggi inferiori indicano miglioramento) follow up: medio 14 settimane	-	SMD **0.05 SD inferiore** (0.29 inferiore a 0.2 maggiore)	-	255 (2 RCT)[1,2]	⊕⊕◯◯ BASSA[a,d]
Iperattività SSRI vs placebo (ABC-CV) valutato con: Aberrant Behavior Checklist–Community version Hyperactivity (punteggi inferiori indicano miglioramento) follow up: medio 14 settimane	-	SMD **0.05 SD inferiore** (0.28 inferiore a 0.17 maggiore)	-	302 (3 RCT)[1,2,3]	⊕⊕⊕◯ MODERATA[a]
Ansia - SSRI vs placebo valutato con: Side Effects Checklist	188 per 1.000	**122 per 1.000** (66 a 227)	**RR 0.65** (0.35 a 1.21)	224 (2 RCT)[1,5]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[e,f]

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con no SSRIs e/o SNRIs	Rischio con SSRIs e/o SNRIs			
Ansia (esito continuo) valutato con: parent-reported Child and Adolescent Symptom Inventory-4 (CASI-4) Scala da: 0 a 60 follow up: medio 12 settimane		MD **2.8 inferiore** (5.34 inferiore a 0.26 inferiore)	-	149 (1 RCT)[6]	⊕⊕◯◯ BASSA[g,h]
Funzionamento globale-SSRI vs placebo (CGI-AD improvement) valutato con: Clinical Global Improvement Scale Adapted to Global Autism (punteggi inferiori indicano miglioramento) Scala da: 1 a 7 follow up: 20 settimane	-	SMD **0.06 SD maggiore** (0.22 inferiore a 0.35 maggiore)	-	194 (3 RCT)[2,3,5]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[f,i]
Funzionamento globale - dato dicotomico valutato con: CGI	331 per 1.000	**305 per 1.000** (192 a 480)	**RR 0.92** (0.58 a 1.45)	336 (3 RCT)[1,4,7]	⊕⊕◯◯ BASSA[b,j]

Spiegazioni

a. Abbassato di 1 livello per rischio di bias per l'alta percentuale di dropout in uno studio (36%).
b. Abbassato di 1 livello per bassa numerosità campionaria (OIS non soddisfatto) e perché l'intervallo di confidenza include sia benefici che danni.
c. Abbassato di un livello per l'ampio intervallo di confidenza che include il non effetto.
d. Abbassato di 1 livello per bassa numerosità campionaria (OIS non soddisfatto) e l'intervallo di confidenza include il non effetto.
e. Abbassato di due livelli per alto rischio di attrition bias (non ITT analisi), per rischio di selection bias (metodi randomizzazione e allocation concealment non riportati) e reporting bias (nessuna informazione relativa al protocollo di studio).
f. Abbassato di 2 livelli per bassa numerosità campionaria (OIS non soddisfatto) e perché l'intervallo di confidenza include sia benefici che danni.

g. Abbassato di un livello per rischio non chiaro di selection bias e per alto rischio di detection bias.
h. Abbassato di un livello per bassa numerosità campionaria.
i. Abbassato di due livelli perché uno studio è ad alto rischio di attrition bias (non ITT analisi), rischio di selection bias (metodi randomizzazione e allocation concealment non riportati) e reporting bias (nessuna informazione relativa al protocollo di studio). Uno studio presenta un alto numero di dropout (36%).
j. Abbassato di un livello per rischio non chiaro di selection bias in uno studio, rischio non chiaro di detection bias in due studi.

Bibliografia

1. King BH, Hollander E, Sikich L, McCracken JT, Scahill L, Bregman JD, et al. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior. *Archives of General Psychiatry*; 2009
2. Reddihough DS, Marraffa C, Anissa Mouti A et al. Effect of Fluoxetine on Obsessive-Compulsive Behaviors in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders A Randomized Clinical Trial. *JAMA*; 2019.
3. Potter LA, Scholze DA, Biag HMB, Schneider A, Chen Y, Nguyen DV, Rajaratnam A, Rivera SM, Dwyer PS, Tassone F, Al Olaby RR, Choudhary NS, Salcedo-Arellano MJ, Hagerman RJ. A Randomized Controlled Trial of Sertraline in Young Children With Autism Spectrum Disorder. *Front Psychiatry*; 2019.
4. Herscu P, Handen BL, Arnold LE, Snape MF, Bregman JD, Ginsberg L, Hendren R, Kolevzon A, Melmed R, Mintz M, Minshew N, Sikich L, Attalla A, King B, Owley T, Childress A, Chugani H, Frazier J, Cartwright C, Murphy T, Autism Speaks Autism Clinical Trials Network. The SOFIA Study: Negative Multi-center Study of Low Dose Fluoxetine on Repetitive Behaviors in Children and Adolescents with Autistic Disorder. *J Autism Dev Disord*; 2020.
5. Hollander E, Phillips A, Chaplin W, Zagursky K, Novotny S, Wasserman S, Iyengar R. A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology*; 2005.
6. Simonoff E, Mowlem F, Pearson O, Anagnostou E, Donnelly C, Hollander E, King BH, McCracken JT, Scahill L, Sikich L, Pickles A. Citalopram Did Not Significantly Improve Anxiety in Children with Autism Spectrum Disorder Undergoing Treatment for Core Symptoms: Secondary Analysis of a Trial to Reduce Repetitive Behaviors. *J Child Adolesc Psychopharmacol*; 2022
7. McDougle CJ, Thom RP, Ravichandran CT, Palumbo ML, Politte LC, Mullett JE,Keary CJ, Erickson CA, Stigler KA, Mathieu-Frasier L, Posey DJ. A randomized double-blind, placebo-controlled pilot trial of mirtazapine for anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacology*; 2022

APPENDICE B

Esiti	**Effetto assoluto anticipato*** (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con no SSRIs e/o SNRIs	**Rischio con SSRIs e/o SNRIs**			
Eventi avversi gravi - SSRI vs placebo	10 per 1.000	**8 per 1.000** (2 a 39)	**RR 0.79** (0.16 a 3.77)	586 (5 RCT)[1,2,3,4,5]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[b,c]
Eventi avversi - SSRI vs placebo follow up: 12 settimane	731 per 1.000	**753 per 1.000** (680 a 834)	**RR 1.03** (0.93 a 1.14)	511 (4 RCT)[1,2,3,4]	⊕⊕◯◯ BASSA[a,d]
Dropout dovuti a eventi avversi	63 per 1.000	**116 per 1.000** (41 a 329)	**RR 1.85** (0.65 a 5.26)	158 (1 RCT)[4]	⊕⊕◯◯ BASSA[b]

Bibliografia

1. King BH, Hollander E, Sikich L, McCracken JT, Scahill L, Bregman JD, et al. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior. *Archives of General Psychiatry*; 2009
2. Reddihough DS, Marraffa C, Anissa Mouti A et al. Effect of Fluoxetine on Obsessive-Compulsive Behaviors in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders A Randomized Clinical Trial. *JAMA*; 2019
3. Potter LA, Scholze DA, Biag HMB, Schneider A, Chen Y, Nguyen DV, Rajaratnam A, Rivera SM, Dwyer PS, Tassone F, Al Olaby RR, Choudhary NS, Salcedo-Arellano MJ, Hagerman RJ. A Randomized Controlled Trial of Sertraline in Young Children With Autism Spectrum Disorder. *Front Psychiatry*; 2019
4. Herscu P, Handen BL, Arnold LE, Snape MF, Bregman JD, Ginsberg L, Hendren R, Kolevzon A, Melmed R, Mintz M, Minshew N, Sikich L, Attalla A, King B, Owley T, Childress A, Chugani H, Frazier J, Cartwright C, Murphy T, Network, Autism Speaks Autism Clinical Trials Network. The SOFIA Study: Negative Multi-center Study of Low Dose Fluoxetine on Repetitive Behaviors in Children and Adolescents with Autistic Disorder. *J Autism Dev Disord*; 2020

5. Hollander E, Phillips A, Chaplin W, Zagursky K, Novotny S, Wasserman S, Iyengar R. A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology*; 2005

Spiegazioni

a. Abbassato di 1 livello per rischio di bias per l'alta percentuale di dropout in uno studio (36%).
b. Abbassato di 2 livelli per bassa numerosità campionaria (OIS non soddisfatto) e perché l'intervallo di confidenza include sia benefici che danni.
c. Abbassato di due livelli perchè uno studio è ad alto rischio di attrition bias (non ITT analisi), rischio di selection bias (metodi randomizzazione e allocation concealment non riportati) e reporting bias (nessuna informazione relativa al protocollo di studio). Uno studio presenta un alto numero di dropout (36%).
d. Abbassato di un livello per l'ampio intervallo di confidenza che include sia benefici che danni.

APPENDICE C

Esiti	**Effetto assoluto anticipato** (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con no SSRIs e/o SNRIs	**Rischio con SSRIs e/o SNRIs**				
Dropout dovuti a eventi avversi	63 per 1.000	**116 per 1.000** (41 a 329)	**RR 1.85** (0.65 a 5.26)	158 (1 RCT)[1]	⊕⊕◯◯ BASSA[a]	Gli SSRI potrebbero aumentare il rischio di dropout

Bibliografia

1. Herscu P, Handen BL, Arnold LE, Snape MF, Bregman JD, Ginsberg L, Hendren R, Kolevzon A, Melmed R, Mintz M, Minshew N, Sikich L, Attalla A, King B, Owley T, Childress A, Chugani H, Frazier J, Cartwright C, Murphy T; Autism Speaks Autism Clinical Trials Network. The SOFIA Study: Negative Multi-center Study of Low Dose Fluoxetine on Repetitive Behaviors in Children and Adolescents with Autistic Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2020 Sep;50(9):3233-3244

Spiegazioni

a. Abbassato di 2 livelli per bassa numerosità campionaria (OIS non soddisfatto) e perché l'intervallo di confidenza include sia benefici che danni.

Tabella GRADE delle evidenze

Valutazione della qualità							№ di partecipanti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	SSRIs e/o SNRIs	no SSRIs e/o SNRIs	Relativo (95% IC)	Assoluto (95% IC)		
Sintomi core (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi) - SSRI (follow-up: 12 settimane; valutato con: Aberrant Behavior Checklist–Community version (punteggi inferiori indicano miglioramento); scala da: 0 a 3												
2[1,2]	studi randomizzati	serio[a]	non importante	non importante	serio[b]	nessuno	126	129	-	SMD 0.03 SD maggiore (0.22 inferiore a 0.28 maggiore)	⊕◯◯ BASSA	CRITICO
Sintomi core (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi) - SSRI (follow-up: 12 settimane; valutato con: Repetitive Behavior Scale–Revised (punteggi inferiori indicano miglioramento); scala da: 0 a 3												
2[1,2]	studi randomizzati	serio[a]	non importante	non importante	serio[b]	nessuno	127	129	-	SMD 0.2 SD inferiore (0.56 inferiore a 0.16 maggiore)	⊕◯◯ BASSA	CRITICO
Ossessioni, compulsioni SSRI vs placebo (follow-up: medio 14.6 settimane; valutato con: CYBOCS-PDD/VAS OCB (punteggi inferiori indicano miglioramento))												
4[1,2,3,4]	studi randomizzati	serio[a]	non importante	non importante	serio[c]	nessuno	231	231	-	SMD 0.03 SD inferiore (0.35 inferiore a 0.28 maggiore)	⊕◯◯ BASSA	CRITICO
Sintomi core (comunicazione sociale, interazione sociale) - SSRI vs placebo (follow-up: medio 14 settimane; valutato con: Aberrant Behavior Checklist–Community version social withdrawal (punteggi inferiori indicano miglioramento))												
3[1,2,3]	studi randomizzati	serio[a]	non importante	non importante	serio[c]	nessuno	152	150	-	SMD 0.2 SD inferiore (0.56 inferiore a 0.16 maggiore)	⊕◯◯ BASSA	CRITICO
Irritabilità SSRI vs placebo (follow-up: medio 14 settimane; valutato con: Aberrant Behavior Checklist–Community version Irritability (punteggi inferiori indicano miglioramento))												

Valutazione della qualità							№ di partecipanti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	SSRIs e/o SNRIs	no SSRIs e/o SNRIs	Relativo (95% IC)	Assoluto (95% IC)		
2[1,2]	studi randomizzati	serio[a]	non importante	non importante	serio[d]	nessuno	126	129	-	SMD 0.05 SD inferiore (0.29 inferiore a 0.2 maggiore)	⊕⊕◯◯ BASSA	CRITICO
Iperattività SSRI vs placebo (follow-up: medio 14 settimane; valutato con: Aberrant Behavior Checklist–Community version Hyperactivity (punteggi inferiori indicano miglioramento))												
3[1,2,3]	studi randomizzati	serio[a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	152	150	-	SMD 0.05 SD inferiore (0.28 inferiore a 0.17 maggiore)	⊕⊕⊕◯ MODERATA	CRITICO
Ansia - SSRI vs placebo (valutato con: Side Effects Checklist)												
2[1,5]	studi randomizzati	molto serio[e]	non importante	non importante	molto serio[f]	nessuno	14/112 (12.5%)	21/112 (18.8%)	**RR 0.65** (0.35 a 1.21)	**66 meno per 1.000** (da 122 meno a 39 più)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Ansia (esito continuo) (follow-up: medio 12 settimane; valutato con: parent-reported Child and Adolescent Symptom Inventory-4 (CASI-4); scala da: 0 a 60												
1[6]	studi randomizzati	serio[g]	non importante	non importante	serio[h]	nessuno	73	76	-	MD 2.8 inferiore (5.34 inferiore a 0.26 inferiore)	⊕⊕◯◯ BASSA	CRITICO
Funzionamento globale- SSRI vs placebo (follow-up: 20 settimane; valutato con: Clinical Global Improvement Scale Adapted to Global Autism (punteggi inferiori indicano miglioramento); scala da: 1 a 7												
3[2,3,5]	studi randomizzati	molto serio[i]	non importante	non importante	molto serio[f]	nessuno	100	94	-	SMD 0.06 SD maggiore (0.22 inferiore a 0.35 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO

Valutazione della qualità							№ di partecipanti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	SSRIs e/o SNRIs	no SSRIs e/o SNRIs	Relativo (95% IC)	Assoluto (95% IC)		
Funzionamento globale -dato dicotomico (valutato con: CGI)												
3[1,4,7]	studi randomizzati	serio[i]	non importante	non importante	serio[b]	nessuno	51/170 (30.0 %)	55/166 (33.1 %)	**RR 0.92** (0.58 a 1.45)	**27 meno per 1.000** (da 139 meno a 149 più)	⊕⊕◯◯ BASSA	CRITICO
Eventi avversi gravi - SSRI vs placebo												
5[1,2,3,4,5]	studi randomizzati	molto serio[i]	non importante	non importante	molto serio[f]	nessuno	2/297 (0.7 %)	3/289 (1.0 %)	**RR 0.79** (0.16 a 3.77)	**2 meno per 1.000** (da 9 meno a 29 più)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Eventi avversi - SSRI vs placebo (follow-up: 12 settimane)												
4[1,2,3,4]	studi randomizzati	serio[a]	non importante	non importante	serio[k]	nessuno	197/258 (76.4 %)	185/253 (73.1 %)	**RR 1.03** (0.93 a 1.14)	**22 più per 1.000** (da 51 meno a 102 più)	⊕⊕◯◯ BASSA	CRITICO
Dropout dovuti a eventi avversi												
1[4]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio[f]	nessuno	9/78 (11.5 %)	5/80 (6.3 %)	**RR 1.85** (0.65 a 5.26)	**53 più per 1.000** (da 22 meno a 266 più)	⊕⊕◯◯ BASSA	IMPORTANTE

CI: confidence interval; **MD:** mean difference; **RR:** risk ratio; **SMD:** standardised mean difference

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per rischio di bias per l'alta percentuale di dropout in uno studio (36%)

b) Abbassato di un livello per bassa numerosità campionaria (OIS non soddisfatto) e perché l'intervallo di confidenza include sia benefici che danni

c) Abbassato di un livello per l'ampio intervallo di confidenza che include il non effetto

d) Abbassato di un livello per bassa numerosità campionaria (OIS non soddisfatto) e l'intervallo di confidenza include il non effetto
e) Abbassato di due livelli per alto rischio di attrition bias (non ITT analisi), per rischio di selection bias (metodi randomizzazione e allocation concealment non riportati) e reporting bias (nessuna informazione relativa al protocollo di studio).
f) Abbassato di due livelli per bassa numerosità campionaria (OIS non soddisfatto) e perché l'intervallo di confidenza include sia benefici che danni
g) Abbassato di un livello per rischio non chiaro di selection bias e per alto rischio di detection bias
h) Abbassato di un livello per bassa numerosità campionaria
i) Abbassato di due livelli perché uno studio è ad alto rischio di attrition bias (non ITT analisi), rischio di selection bias (metodi randomizzazione e allocation concealment non riportati) e reporting bias (nessuna informazione relativa al protocollo di studio). Uno studio presenta un alto numero di dropout (36%)
j) Abbassato di un livello per rischio non chiaro di selection bias in uno studio, rischio non chiaro di detection bias in due studi
k) Abbassato di un livello per l'ampio intervallo di confidenza che include sia benefici che danni

Referenze

1. King BH, Hollander E,Sikich L,McCracken JT,Scahill L,Bregman JD,et al.. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior. *Archives of General Psychiatry*; 2009.
2. Reddihough DS, Marraffa C,Anissa Mouti A et al.. Effect of Fluoxetine on Obsessive-Compulsive Behaviors in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders A Randomized Clinical Trial. *JAMA*; 2019.
3. Potter LA, Scholze DA,Biag HMB,Schneider A,Chen Y,Nguyen DV,Rajaratnam A,Rivera SM,Dwyer PS,Tassone F,Al Olaby RR,Choudhary NS,Salcedo-Arellano MJ,Hagerman RJ.. A Randomized Controlled Trial of Sertraline in Young Children With Autism Spectrum Disorder. *Front Psychiatry*.; 2019.
4. Herscu P, Handen BL,Arnold LE,Snape MF,Bregman JD,Ginsberg L,Hendren R,Kolevzon A,Melmed R,Mintz M,Minshew N,Sikich L,Attalla A,King B,Owley T,Childress A,Chugani H,Frazier J,Cartwright C,Murphy T, Network, Autism,Speaks,Autism,Clinical,Trials. The SOFIA Study: Negative Multi-center Study of Bassa Dose Fluoxetine on Repetitive Behaviors in Children and Adolescents with Autistic Disorder. *J Autism Dev Disord*; 2020.
5. Hollander, E. Phillips,A. Chaplin,W. Zagursky,K. Novotny,S. Wasserman,S. Iyengar,R.. A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology*; 2005.
6. Simonoff E, Mowlem F,Pearson O,Anagnostou E,Donnelly C,Hollander E,King BH,McCracken JT,Scahill L,Sikich L,Pickles A. Citalopram Did Non Significantly Improve Anxiety in Children with Autism Spectrum Disorder Undergoing Treatment

for Core Symptoms: Secondary Analysis of a Trial to Reduce Repetitive Behaviors. *J Child Adolesc Psychopharmacol*; 2022.

7. McDougle CJ, Thom RP,Ravichandran CT,Palumbo ML,Politte LC,Mullett JE,Keary CJ,Erickson CA,Stigler KA,Mathieu-Frasier L,Posey DJ. A randomized double-blind, placebo-controlled pilot trial of mirtazapine for anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacology*; 2022.

FOREST PLOT

Sintomi core - comportamenti ripetitivi

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.3.1 RBS change from baseline								
King 2009	-1.43	3.7	73	-1.32	3.18	76	100.0%	-0.03 [-0.35, 0.29]
Subtotal (95% CI)			**73**			**76**	**100.0%**	**-0.03 [-0.35, 0.29]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.19 (P = 0.85)								
1.3.2 Citalopram (ABC CV (stereotipie)								
King 2009	6.47	5.55	73	6.2	4.8	76	58.4%	0.05 [-0.27, 0.37]
Reddihough 2019	5.08	4.5	53	5.08	4.57	53	41.6%	0.00 [-0.38, 0.38]
Subtotal (95% CI)			**126**			**129**	**100.0%**	**0.03 [-0.22, 0.28]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.04, df = 1 (P = 0.84); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 0.24 (P = 0.81)								
1.3.3 RBS total score								
King 2009	-1.43	3.7	73	-1.32	3.18	76	54.2%	-0.03 [-0.35, 0.29]
Reddihough 2019	27.09	21.6	54	36.4	24.61	53	45.8%	-0.40 [-0.78, -0.02]
Subtotal (95% CI)			**127**			**129**	**100.0%**	**-0.20 [-0.56, 0.16]**
Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 2.08, df = 1 (P = 0.15); I² = 52%								
Test for overall effect: Z = 1.09 (P = 0.27)								

Test for subgroup differences: Chi² = 1.08, df = 2 (P = 0.58), I² = 0%

Ossessioni, compulsioni - CYBOCS-PDD

Study or Subgroup	Citalopram Mean	Citalopram SD	Citalopram Total	Placebo Mean	Placebo SD	Placebo Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.4.1 Fluoxetina								
Herscu 2020	13.5	3.3	78	12.4	3.6	80	28.9%	0.32 [0.00, 0.63]
Reddihough 2019	9.02	4.48	54	10.89	4.92	55	25.6%	-0.39 [-0.77, -0.02]
Subtotal (95% CI)			**132**			**135**	**54.4%**	**-0.03 [-0.73, 0.67]**
Heterogeneity: Tau² = 0.22; Chi² = 8.02, df = 1 (P = 0.005); I² = 88%								
Test for overall effect: Z = 0.09 (P = 0.93)								
1.4.2 Citalopram								
King 2009	13.1	3.7	73	13.1	3.2	76	28.5%	0.00 [-0.32, 0.32]
Subtotal (95% CI)			**73**			**76**	**28.5%**	**0.00 [-0.32, 0.32]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.00 (P = 1.00)								
1.4.3 Sertralina								
Potter 2019	6.48	2.61	26	6.86	2.37	20	17.1%	-0.15 [-0.73, 0.43]
Subtotal (95% CI)			**26**			**20**	**17.1%**	**-0.15 [-0.73, 0.43]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.50 (P = 0.62)								
Total (95% CI)			**231**			**231**	**100.0%**	**-0.03 [-0.35, 0.28]**
Heterogeneity: Tau² = 0.07; Chi² = 8.32, df = 3 (P = 0.04); I² = 64%								
Test for overall effect: Z = 0.21 (P = 0.83)								
Test for subgroup differences: Chi² = 0.19, df = 2 (P = 0.91), I² = 0%								

Comunicazione, interazione sociale

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
King 2009	8.1	8.1	73	8.2	7.5	76	40.7%	-0.01 [-0.33, 0.31]
Potter 2019	-94.42	29.71	26	-94.19	30.12	21	23.8%	-0.01 [-0.58, 0.57]
Reddihough 2019	9.49	6.77	53	13.85	9.32	53	35.5%	-0.53 [-0.92, -0.14]
Total (95% CI)			**152**			**150**	**100.0%**	**-0.20 [-0.56, 0.16]**

Heterogeneity: Tau² = 0.06; Chi² = 4.54, df = 2 (P = 0.10); I² = 56%
Test for overall effect: Z = 1.06 (P = 0.29)

Irritabilità

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
King 2009	10.1	9.3	73	10.2	8.9	76	58.5%	-0.01 [-0.33, 0.31]
Reddihough 2019	12.28	9.19	53	13.34	11.29	53	41.5%	-0.10 [-0.48, 0.28]
Total (95% CI)			**126**			**129**	**100.0%**	**-0.05 [-0.29, 0.20]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.13, df = 1 (P = 0.72); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.39 (P = 0.70)

Iperattività, inattenzione

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
King 2009	18.5	12.9	73	17.4	11.5	76	49.6%	0.09 [-0.23, 0.41]
Potter 2019	5.64	2.71	26	6.61	2.46	21	15.2%	-0.37 [-0.95, 0.21]
Reddihough 2019	16.21	10.48	53	17.6	12.52	53	35.2%	-0.12 [-0.50, 0.26]
Total (95% CI)			**152**			**150**	**100.0%**	**-0.05 [-0.28, 0.17]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.00, df = 2 (P = 0.37); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.46 (P = 0.64)

Ansia (misurata con parent-reported Child and Adolescent Symptom Inventory-4; CASI-4)

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
simonoff 2022	4.7	9.0006	73	7.5	6.5643	76	100.0%	-2.80 [-5.34, -0.26]
Total (95% CI)			**73**			**76**	**100.0%**	**-2.80 [-5.34, -0.26]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.16 (P = 0.03)

Funzionamento globale (CGI-AD)/dati dicotomici

Study or Subgroup	Citalopram Events	Citalopram Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.1.1 Citalopram						
King 2009	24	73	26	76	47.3%	0.96 [0.61, 1.51]
Subtotal (95% CI)		**73**		**76**	**47.3%**	**0.96 [0.61, 1.51]**
Total events	24		26			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.17 (P = 0.86)						
1.1.2 Fluoxetina						
Herscu 2020	18	78	27	80	42.2%	0.68 [0.41, 1.14]
Subtotal (95% CI)		**78**		**80**	**42.2%**	**0.68 [0.41, 1.14]**
Total events	18		27			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.47 (P = 0.14)						
1.1.3 Mirtazapina						
McDougle 2022	9	19	2	10	10.5%	2.37 [0.63, 8.93]
Subtotal (95% CI)		**19**		**10**	**10.5%**	**2.37 [0.63, 8.93]**
Total events	9		2			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.27 (P = 0.20)						
Total (95% CI)		**170**		**166**	**100.0%**	**0.92 [0.58, 1.45]**
Total events	51		55			
Heterogeneity: Tau² = 0.06; Chi² = 3.24, df = 2 (P = 0.20); I² = 38%						
Test for overall effect: Z = 0.38 (P = 0.71)						
Test for subgroup differences: Chi² = 3.23, df = 2 (P = 0.20), I² = 38.1%						

Ansia

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Hollander 2005	6	39	12	36	58.6%	0.46 [0.19, 1.10]
King 2009	8	73	9	76	41.4%	0.93 [0.38, 2.27]
Total (95% CI)		**112**		**112**	**100.0%**	**0.65 [0.35, 1.21]**
Total events	14		21			
Heterogeneity: Chi² = 1.19, df = 1 (P = 0.27); I² = 16%						
Test for overall effect: Z = 1.36 (P = 0.18)						

Eventi avversi

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.8.1 Citalopram						
King 2009	71	73	66	76	37.2%	1.12 [1.02, 1.23]
Subtotal (95% CI)		**73**		**76**	**37.2%**	**1.12 [1.02, 1.23]**
Total events	71		66			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.32 (P = 0.02)						
1.8.2 Fluoxetina						
Herscu 2020	62	78	63	80	23.0%	1.01 [0.86, 1.18]
Reddihough 2019	34	75	30	71	6.5%	1.07 [0.74, 1.55]
Subtotal (95% CI)		**153**		**151**	**29.4%**	**1.02 [0.88, 1.18]**
Total events	96		93			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.11, df = 1 (P = 0.74); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.25 (P = 0.80)						
1.8.3 Sertralina						
Potter 2019	30	32	26	26	33.3%	0.94 [0.84, 1.05]
Subtotal (95% CI)		**32**		**26**	**33.3%**	**0.94 [0.84, 1.05]**
Total events	30		26			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.07 (P = 0.29)						
Total (95% CI)		**258**		**253**	**100.0%**	**1.03 [0.93, 1.14]**
Total events	197		185			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 5.67, df = 3 (P = 0.13); I² = 47%						
Test for overall effect: Z = 0.57 (P = 0.57)						
Test for subgroup differences: Chi² = 5.46, df = 2 (P = 0.07), I² = 63.4%						

Eventi avversi gravi

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.9.1 sertralina						
Potter 2019	1	32	0	26	24.5%	2.45 [0.10, 57.85]
Subtotal (95% CI)		**32**		**26**	**24.5%**	**2.45 [0.10, 57.85]**
Total events	1		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.56 (P = 0.58)						
1.9.2 fluoxetina						
Herscu 2020	0	78	0	80		Not estimable
Hollander 2005	0	39	1	36	24.4%	0.31 [0.01, 7.34]
Reddihough 2019	0	75	2	71	26.9%	0.19 [0.01, 3.88]
Subtotal (95% CI)		**192**		**187**	**51.3%**	**0.24 [0.03, 2.13]**
Total events	0		3			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.05, df = 1 (P = 0.83); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.28 (P = 0.20)						
1.9.3 citalopram						
King 2009	1	73	0	76	24.2%	3.12 [0.13, 75.42]
Subtotal (95% CI)		**73**		**76**	**24.2%**	**3.12 [0.13, 75.42]**
Total events	1		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.70 (P = 0.48)						
Total (95% CI)		**297**		**289**	**100.0%**	**0.79 [0.16, 3.77]**
Total events	2		3			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.41, df = 3 (P = 0.49); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.30 (P = 0.76)						
Test for subgroup differences: Chi² = 2.36, df = 2 (P = 0.31), I² = 15.2%						

Dropout dovuti a eventi avversi

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Herscu 2020	9	78	5	80	100.0%	1.85 [0.65, 5.26]
Total (95% CI)		**78**		**80**	**100.0%**	**1.85 [0.65, 5.26]**
Total events	9		5			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.15 (P = 0.25)

Report analisi economica

1. METODI

1.1 Literature Review

È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura al fine di individuare gli studi che avessero ad oggetto le analisi economiche relative al consumo di risorse in termini di ricorso a visite specialistiche, esami di laboratorio e prescrizioni di farmaci antidepressivi per la gestione dei sintomi propri dello spettro autistico (ASD), nonché studi riguardanti le analisi di costo-efficacia sulla medesima categoria di farmaci.
La revisione è stata condotta interrogando i seguenti database:

- PubMed
- MedLine
- Embase
- PsycINFO
- EconLit

I dati estratti dagli studi individuati sono stati utilizzati per informare un'analisi economica per la stima delle risorse mediamente assorbite su base mensile da un bambino autistico.

1.2 Activity Based Costing Analysis

L'analisi economica è stata condotta secondo le metodiche dell'*Activity Based Costing* (ABC). Tale strumento per la determinazione dell'assorbimento delle risorse e la successiva valutazione del costo pieno dell'intervento oggetto dell'analisi si compone di tre fasi:

1. *Identificazione delle risorse*, in cui sono identificate le risorse necessarie all'erogazione delle terapie farmacologiche in esame, distinguendo ruoli e tempistiche in ciascuna fase nonché i segmenti in cui è scomponibile il processo, permettendo di associare il costo relativo a ciascuna operazione effettuata, o unità di materiale utilizzata, e consentendo di calcolare il costo pieno di tali sub-attività;
2. *Misurazione dei costi*, in cui, identificate le risorse necessarie all'erogazione dei trattamenti considerati, ne è effettuata la misurazione in termini di costo facendo riferimento a fonti quali: Tariffario DRG, Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali, letteratura scientifica, etc.
3. *Valorizzazione dei risultati*: i valori monetari sono attribuiti ai rispettivi driver di costo, permettendo di determinare il valore pieno di ciascuna azione realizzata e del processo di erogazione nel suo complesso [1].

L'analisi economica considera tre macrocategorie di assorbimento risorse legate all'erogazione delle terapie oggetto di analisi:

- costo di acquisizione mensile delle terapie farmacologiche (Tabella 1)
- costo di gestione degli eventi avversi associati all'assunzione della terapia farmacologica (Tabella 2)

- monitoraggio del paziente durante il periodo di follow-up (Tabella 3)

I risultati sono, dunque espressi in termini di costo pieno mensile degli interventi farmacologici oggetto di analisi. Nel presente studio è stata altresì condotta un'analisi univariata al fine di determinare i parametri la cui variazione determina lo scostamento maggiore rispetto ai risultati inizialmente ottenuti.

2. RISULTATI

Nel 2023, è stata effettuato un aggiornamento dei risultati replicando la stringa di ricerca utilizzata nella precedente revisione della letteratura condotta nel 2019. Nella revisione precedente, erano stati inclusi n. 2 pubblicazioni [2,3] che presentavano dati sull'utilizzo di risorse economiche. Nella ricerca aggiornata, è stato incluso un solo studio che identifica gli antidepressivi per i bambini con diagnosi da ASD, il quale però, non riporta informazioni di carattere economico.
I risultati descritti nel report economico attuale differiscono da quelli presentati in precedenza, principalmente per i differenti tassi degli eventi avversi presi in considerazione:
-nella versione precedente, i tassi erano stati standardizzati per tutti i farmaci rispetto al placebo, al fine di garantire una comparazione omogenea;
-nel report attuale, invece, i tassi sul profilo di sicurezza dei farmaci oggetto di analisi sono stati reperiti ed estratti direttamente dalla letteratura scientifica senza effettuare ulteriori analisi.

In entrambi i casi, l'approccio utilizzato per la stima della spesa per gli eventi avversi è il medesimo e implica l'associazione del costo di gestione del singolo evento (lo stesso nei due approcci) al relativo tasso di insorgenza. I risultati indicano sempre un costo (e mai un risparmio) correlato al verificarsi dell'episodio e questo è coerente con la letteratura farmacoeconomica disponibile. L'analisi è, dunque, da considerarsi un affinamento di quella inclusa nel precedente report.
L'aggiornamento è stato realizzato per tutte le categorie farmacologiche, dunque sia quelle categorie per cui non ci sono state variazioni in termini di principi attivi inclusi nel PICO che per quelle in cui sono state incluse nuove alternative. Inoltre, si sottolinea come il report economico abbia realizzato la stima del costo annuale relativo all'acquisizione farmacologica, agli eventi avversi e al follow-up di tutti i farmaci indicati nella stringa di ricerca; dunque, anche di quelli per i quali non è stata individuata letteratura di riferimento che potesse essere sintetizzata nei domini di efficacia e sicurezza.

2.1 Literature Review

La strategia di ricerca condotta nel 2019 aveva individuato 34 record. Di questi studi, 28 erano stati esclusi sulla base del titolo e dell'abstract e 2 studi erano stati inclusi. Il processo di selezione è riportato in Figura 1.

Figura 1 - *Processo di selezione degli studi*

Nel 2023, è stata ripetuta la stringa di ricerca utilizzata nella precedente revisione della letteratura condotta nel 2019, al fine di esplorare nuovi sviluppi, scoperte e approcci metodologici che si sono verificati successivamente. Nella revisione precedente, erano stati inclusi n. 2 pubblicazioni [2,3] che presentavano dati sull'utilizzo di risorse economiche. Tuttavia, nella ricerca aggiornata, è stato incluso un solo studio che identifica gli antidepressivi per i bambini con diagnosi da ASD, il quale però, non riporta informazioni di carattere economico.

Lo studio di Liptak *et al.* (2006) [2], condotto nel setting americano, fornisce dati rappresentativi della situazione nazionale riguardo l'utilizzo di cure mediche di bambini statunitensi con ASD, con relativa stima dei costi sanitari. I dati sono stati estrapolati da tre indagini nazionali: la Medical Exquisiture Panel Survey (MEPS), il National Ambulatory Medical Care Survey (NAMCS) e il National Hospital Ambulatory Care Survey (NHAMCS). Si è riscontrato come, tra i partecipanti considerati nell'analisi, quelli con ASD siano caratterizzati da un ricorso maggiore a visite mediche ambulatoriali e prescrizioni farmacologiche rispetto ai bambini della popolazione generale. Inoltre, i bambini con ASD implicano visite mediche mediamente più lunghe. Le spese annuali per i bambini con disturbo dello spettro autistico sono state stimate pari a $6.132 e significativamente più alte di quelle associabili alla popolazione pediatrica generale ($860).

In Barret *et al.* (2012) [3], studio condotto nel Regno Unito, è stata realizzata una stima dei costi diretti e indiretti legati ad ASD nei primi anni di vita (24-60 mesi di età). Nello studio

sono stati reclutati 152 bambini, tra i 2 e i 4 anni di età in tre distretti del Regno Unito: Sud di Londra (n=52), Manchester (n=52), nord-est Inghilterra (n=48). In tale studio si riporta come i pazienti abbiamo fatto ricorso ad una vasta gamma di servizi ospedalieri e comunitari. I costi totali di assistenza variano notevolmente con una media di £430 al mese ed un range che andava dai £53 ai £1.116. I costi più elevati sono stati associati all'aumento dell'età e alla gravità dei sintomi. L'articolo di Correll *et al.* del 2021 [4] è una revisione completa ("umbrella revision") sui trattamenti farmacologici, psicosociali e di stimolazione cerebrale in bambini e adolescenti affetti da ASD. Nel contesto degli antidepressivi, la revisione ha incluso una serie di farmaci oggetto di tale analisi economica: mirtazapina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina.

2.2 Analisi economica

2.2.1 Acquisizione delle alternative farmacologiche

Per la determinazione del costo mensile di acquisizione delle alternative farmacologiche considerate si è fatto ricorso alle *Lista di Trasparenza dell'Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA) relativa ai farmaci in Classe di rimborsabilità A [5] in cui si è reperito il costo unitario (prezzo/mg) di ciascun farmaco incluso nell'analisi (Tabella 1). Per determinare la spesa effettiva del Servizio Sanitario Nazionale italiano, al prezzo ex-factory è stato applicato uno sconto del 61,25%, come previsto dal comunicato sulle soluzioni largo volume emesso dall'AIFA [6], al fine di stimare prezzi di acquisto dei farmaci considerati dalle strutture erogatrici della terapia farmacologica.

Tabella 1 – *Posologia media giornaliera, costo medio unitario e mensile delle alternative farmacologiche*

		Posologia/die			Costo		
	Prezzo/mg	**Media**	**Minima**	**Massima**	**Media**	**Minimo**	**Massimo**
Citalopram	€ 0,053	20,00	10,00	20,00	**€ 31,74**	€ 15,87	€ 31,74
Escitalopram	€ 0,083	10,00	5,00	20,00	**€ 24,84**	€ 12,42	€ 49,68
Fluoxetina	€ 0,007	20,00	10,00	20,00	**€ 4,26**	€ 2,13	€ 4,26
Fluvoxamina	€ 0,003	50,00	25,00	100,00	**€ 4,92**	€ 2,46	€ 9,84
Paroxetina	€ 0,009	20,00	10,00	40,00	**€ 5,49**	€ 2,74	€ 10,98
Sertralina	€ 0,003	50,00	25,00	200,00	**€ 4,25**	€ 2,13	€ 17,00
Bupropione	€ 0,004	150,00	150,00	300,00	**€ 15,88**	€ 15,88	€ 31,76
Venlafaxina	€ 0,004	75,00	37,50	150,00	**€ 8,02**	€ 4,01	€ 16,03
Mirtazapina	€ 0,011	41,80	41,80	41,80	**€ 14,12**	€ 14,12	€ 14,12

Per la determinazione del consumo medio giornaliero di ciascun principio attivo, si è fatto ricorso al *Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto* (RCP) di ciascun antidepressivo considerato nell'analisi [7 -13]. La Tabella 1 riporta, altresì la posologia media e il range di assunzione giornaliero per ciascun principio attivo.

2.2.2 Gestione degli eventi avversi

Al fine di stimare il costo di gestione gestione per il SSN degli eventi avversi associati all'assunzione delle alternative farmacologiche precedentemente elencate, si è ricorso al Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali [14] nonché al Tariffario delle Prestazioni di Assistenza per Acuti [15]. In particolare, si è preso a riferimento il DRG Italiano equivalente all'evento avverso studiato, assumendo il costo di quel DRG parametrato arbitrariamente per tutti gli eventi ad una giornata di Day Hospital. Si precisa peraltro che in età pediatrica il valore dei DRG in generale e anche di quelli considerati nello specifico, sottostima in maniera significativa i costi delle attività svolte, ma che non sono stati reperiti in letteratura studi sull'effettivo maggior onere assistenziale per gestire l'assistenza a soggetti in età pediatrica e in particolare con disturbi del neurosviluppo. Infine, si specifica che, per quanto concerne le voci di costo estratte dal Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali, tali voci potrebbero non essere rappresentative del costo reale degli interventi, in quanto non esiste al momento un Tariffario nazionale degli interventi di Npia nonostante le prestazioni siano svolte con tempi di assistenza differenti rispetto a quelli assunti come indicatore per la tariffa SSN, in particolare se svolte a favore di un soggetto con autismo. Dagli studi RCT relativi all'efficacia e sicurezza del trattamento [16-20] sono stati reperiti i tassi di insorgenza degli eventi avversi associati all'assunzione di terapie farmacologiche per il disturbo dello spettro autistico. In particolare, dallo studio RCT di King (2009) [18], che ha valutato l'efficacia e la sicurezza della terapia con citalopram idrobromuro per i comportamenti ripetitivi nei bambini con ASD, sono stati estratti i tassi relativi alle reazioni avverse prodotte da questo principio attivo. In Reddihough (2019) [17], studio multicentrico, randomizzato, controllato con placebo per la valutazione dell'efficacia della fluoxetina nella riduzione dei comportamenti ossessivo-compulsivi nei disturbi dello spettro autistico, sono stati invece estratti i tassi di insorgenza delle reazioni avverse per la fluoxetina. Potter (2019) [16] ha invece valutato l'efficacia della sertralina a basso dosaggio in uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo su 58 bambini con ASD, e da questo studio sono stati estratti i tassi delle reazioni avverse. Infine, nel recente studio di McDougle [19], uno studio pilota randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, sulla mirtazapina per l'ansia in bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico, sono state ricavate frequenze e i relativi tassi di insorgenza delle reazioni avverse. Dall'analisi realizzata risulta che il costo associato alla gestione degli eventi avversi per citalopram è pari a €1.469,11 (Tabella 2) che risulta essere il farmaco con il più alto costo di gestione degli aventi avversi ad esso associato. Dall'altro lato, la sertralina risulta il principio attivo con il costo nella gestione di tali eventi correlati alla sua assunzione più basso (€90,02). Non è stato possibile valutare l'assorbimento di risorse relativo alla gestione degli eventi avversi degli altri principi attivi escitalopram e fluvoxamina in quanto non sono

disponibili studi in letteratura. Poiché non sono stati rinvenuti trial clinici randomizzati che riportino i tassi di insorgenza per i principi attivi escitalopram, paroxetina e fluoxetina, tali farmaci non sono stati considerati nell'analisi condotta.

Tabella 2 - *Tassi di insorgenza e costi di gestione per evento avverso e farmaco utilizzato*

Evento avverso	Costo Unitario Gestione	Source:	Citalopram [18]	Fluvoxamina [17]	Sertralina [16]	Mirtazapina [19]
Acatisia	€ 20,66	89.7	23,30%	0,00%	5,42%	25,00%
Aggressività	€ 162,00	DRG 428	20,50%	0,00%	0,60%	5,00%
Allergia stagionale	€ 61,00	DRG 470	0,00%	1,16%	0,00%	0,00%
Alterazioni dell'umore	€ 162,00	DRG 431	0,00%	12,79%	0,00%	0,00%
Altri	€ 20,66	89.7	12,30%	2,33%	0,00%	0,00%
Anoressia	€ 173,00	DRG 298	11,00%	0,00%	0,00%	10,00%
Aumento attività motoria	€ 162,00	DRG 428	38,40%	0,00%	0,00%	0,00%
Aumento del livello di energia	€ 20,66	89.7	0,00%	0,00%	0,60%	0,00%
Aumento della sete	€ 173,00	DRG 298	96,96%	0,00%	0,00%	50,00%
Aumento salivazione	€ 20,66	89.7	0,00%	0,00%	1,20%	0,00%
Aumento stimoli	€ 156,00	DRG 184	0,00%	0,00%	0,60%	10,00%
Autolesionismo	€ 162,00	DRG 431	0,00%	0,00%	0,00%	10,00%
Brividi	€ 20,66	89.7	0,00%	0,00%	0,00%	10,00%
Comportamenti lesivi ripetitivi	€ 162,00	DRG 431	11,00%	0,00%	0,00%	5,00%
Comportamenti ripetitivi	€ 162,00	DRG 431	19,20%	0,00%	0,00%	0,00%
Comportamento disinibito, impulsivo o intrusivo	€ 162,00	DRG 431	0,00%	0,00%	0,00%	10,00%
Comportamento ripetitivo focalizzato sul corpo	€ 162,00	DRG 431	12,30%	0,00%	0,00%	0,00%
Comportamento sciocco	€ 20,66	89.7	0,00%	0,00%	0,00%	20,00%
Congestione nasale	€ 173,00	DRG 74	0,00%	0,00%	1,20%	15,00%
Debolezza/Stanchezza / Fatica	€ 173,00	DRG 74	26,00%	0,00%	6,63%	25,00%
Difficoltà ad addormentarsi	€ 173,00	DRG 74	0,00%	0,00%	1,20%	0,00%
Digrignamento dei denti	€ 20,66	89.7	12,30%	0,00%	0,60%	10,00%
Diminuzione attenzione e concentrazione	€ 20,66	89.7	15,10%	0,00%	1,81%	10,00%
Discinesia	€ 234,00	DRG 35	0,00%	0,00%	0,00%	10,00%
Distonia	€ 61,00	DRG 470	3,49%	0,00%	0,00%	0,00%
Disturbi del sonno	€ 162,00	DRG 432	5,81%	0,00%	0,00%	0,00%

Disturbi dell'autonomia	€ 20,66	89.7	0,00%	3,49%	0,00%	0,00%
Disturbo da accumulo	€ 20,66	89.7	0,00%	1,16%	0,00%	0,00%
Disturbo del sonno + Disturbo dell'appetito	€ 173,00	DRG 74	0,00%	2,33%	0,00%	0,00%
Disturbo del sonno + Disturbo dell'umore	€ 174,00	DRG 75	17,80%	0,00%	0,00%	25,00%
Dolore addominale	€ 179,00	DRG 183	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Dolore all'orecchio	€ 20,66	89.7	0,00%	0,00%	0,60%	15,00%
Epistassi	€ 231,00	DRG 66	16,40%	0,00%	0,60%	10,00%
Euforia/vertigini	€ 20,66	89.7	13,70%	0,00%	0,00%	10,00%
Fatica	€ 156,00	DRG 184	0,00%	0,00%	6,02%	10,00%
Febbre	€ 209,00	DRG 422	0,00%	0,00%	0,60%	0,00%
Gas	€ 155,00	DRG 183	0,00%	11,63%	4,22%	0,00%
Incontinenza	€ 160,00	DRG 327	0,00%	0,00%	1,20%	0,00%
Incopresi	€ 161,00	DRG 430	0,00%	0,00%	0,00%	35,00%
Incubi o sogni vividi	€ 162,00	DRG 431	0,00%	5,81%	0,00%	0,00%
Infezione	€ 61,00	DRG 470	0,00%	0,00%	4,22%	0,00%
Infezione delle vie aeree superiori (URI)	€ 1.935,00	DRG 68	38,40%	0,00%	0,00%	0,00%
Insonnia	€ 173,00	DRG 74	23,30%	0,00%	0,00%	0,00%
Insonnia iniziale / Difficoltà ad addormentarsi	€ 173,00	DRG 74	17,80%	0,00%	0,00%	0,00%
Insonnia, ciclo medio o altro	€ 174,00	DRG 75	12,30%	0,00%	8,43%	0,00%
Ipersonnia	€ 234,00	DRG 35	17,80%	0,00%	0,00%	5,00%
Irrequietezza	€ 20,66	89.7	24,70%	0,00%	0,00%	10,00%
Irritazione cutanea	€ 153,00	DRG 284	0,00%	0,00%	0,00%	20,00%
Lentezza	€ 20,66	89.7	0,00%	0,00%	1,81%	0,00%
Mal di stomaco	€ 156,00	DRG 184	20,50%	0,00%	0,00%	15,00%
Mal di testa	€ 20,66	89.7	0,00%	0,00%	1,20%	0,00%
Mouthing/chewing objects	€ 234,00	DRG 92	0,00%	0,00%	0,60%	0,00%
Nasofaringite	€ 173,00	DRG 74	0,00%	0,00%	0,00%	30,00%
Nausea	€ 156,00	DRG 184	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Nervosismo	€ 20,66	89.7	0,00%	0,00%	0,00%	10,00%
Parestesia	€ 234,00	DRG 035	11,00%	0,00%	0,00%	0,00%

Perdita di peso	€ 61,00	DRG 470	0,00%	11,63%	8,43%	15,00%
Qualsiasi evento extrapiramidale	€ 61,00	DRG 470	9,60%	0,00%	0,00%	0,00%
Reazione distonica acuta	€ 61,00	DRG 470	0,00%	0,00%	1,20%	0,00%
Rinorrea	€ 234,00	DRG 35	0,00%	0,00%	0,60%	0,00%
Scialorrea	€ 173,00	DRG 74	0,00%	0,00%	0,00%	60,00%
Sfogo emotivo	€ 20,66	89.7	42,50%	0,00%	0,60%	20,00%
Sonnolenza diurna	€ 61,00	DRG 470	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Sonnolenza	€ 61,00	DRG 470	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Tachicardia	€ 183,00	DRG 139	0,00%	0,00%	2,41%	10,00%
Tic/movimenti linguali ripetitivi	€ 162,00	DRG 431	13,70%	0,00%	0,00%	0,00%
Tremore	€ 234,00	DRG 35	0,00%	26,74%	0,00%	0,00%
Umore depresso	€ 162,00	DRG 431	0,00%	0,00%	0,60%	0,00%
Totale			**€ 1.469,11**	**€ 126,17**	**€ 90,02**	**€ 676,92**

2.2.3 Follow-up

Dallo studio di Liptak *et al.* (2006) [2], è stato possibile estrapolare i driver delle risorse relative al monitoraggio delle persone con disturbo dello spettro autistico in età pediatrica, nonché la frequenza media di ricorso a visite ambulatoriali, mediche, domiciliari e a prescrizioni mediche (Tabella 3). Dall'analisi emerge come il costo di monitoraggio di una persona con disturbo dello spettro autistico in età pediatrica sia pari mensilmente in media a €89,20 (range che va da €17,99 a €160,36). Si tiene a specificare come tali evidenze relative al follow-up siano riferite a dati di letteratura scientifica internazionali, probabilmente non direttamente riferibili alla realtà italiana in termini di driver di costo, anche solo di proxy.

Tabella 3 – *Costi di monitoraggio per una persona nello spettro autistico in età pediatrica*

	Costo Unitario	Frequenza media/mese [2]	Min [2]	Max [2]
Visite ambulatoriali	**€ 20,66 [14]**	0,67	0,41	0,92
Visite domiciliari	**€ 25,82 [20]**	2,37	0,00	4,75
Prescrizioni mediche ripetute	**€ 7,75 [20]**	1,82	1,23	2,40
TOTALE		**€ 89,20**	**€ 17,99**	**€ 160,36**

2.2.3 Assorbimento di risorse mensile

Dall'analisi di tutti i parametri considerati nello studio, nonché del costo unitario di ciascuno di essi, è stato possibile determinare il costo pieno di gestione mediante terapie farmacologiche con antidepressivi di un bambino autistico. Il farmaco associato al più alto assorbimento di risorse è il Citalopram, con un costo mensile di €1.590,06, mentre quello associato ad un minore uso di risorse è la sertralina, con una spesa mensile pari a € 183,47. Considerando l'assorbimento delle risorse economiche per fronteggiare le reazioni avverse, il costo medio mensile dei principi attivi contenuti nella Tabella 4 risulta essere di €693,51.

Tabella 4 – *Assorbimento di risorse mensile, medio e per alternativa farmacologica per la gestione di una persona nello spettro autistico in età pediatrica*

Sottogruppo farmaci con evidenze di eventi avversi							
	Costo Farmacologico mensile	**Costo Farmacologico mensile (min)**	**Costo Farmacologico mensile (max)**	**Costi degli eventi avversi**	**Costi follow-up mensile**	**Costo Totale**	**Costo Medio**
Citalopram	€ 31,74	€ 15,87	€ 31,74	€ 1.469,11	€ 89,20	**€ 1.590,06**	€ 693,51
Fluvoxamina	€ 4,92	€ 2,46	€ 9,84	€ 126,17	€ 89,20	**€ 220,29**	
Sertralina	€ 4,25	€ 2,13	€ 17,00	€ 90,02	€ 89,20	**€ 183,47**	
Mirtazapina	€ 14,12	€ 14,12	€ 14,12	€ 676,92	€ 89,20	**€ 780,25**	
Sottogruppo farmaci senza evidenze di eventi avversi							
	Costo Farmacologico mensile	**Costo Farmacologico mensile (min)**	**Costo Farmacologico mensile (max)**	**Costi degli eventi avversi**	**Costi follow-up mensile**	**Costo Totale**	**Costo Medio**
Escitalopram	€ 24,84	€ 12,42	€ 49,68	-	€ 89,20	**€ 114,04**	€ 100,72
Fluoxetina	€ 4,26	€ 2,13	€ 4,26	-	€ 89,20	**€ 93,46**	
Paroxetina	€ 5,49	€ 2,74	€ 10,98	-	€ 89,20	**€ 94,69**	
Media complessiva classe farmacologica							**€ 439,46**

La Tabella 4 riporta l'assorbimento di risorse mensile relativo all'assunzione dei farmaci escitalopram, fluvoxamina e paroxetina. Tali risultati sono stati calcolati in assenza di trial clinici che potessero dare indicazioni sui tassi di insorgenza degli eventi avversi determinati dall'assunzione dei farmaci. Avendo a disposizione tali dati aggiuntivi, è verosimile una correzione al rialzo dei costi associati all'erogazione delle terapie qui considerate. Il costo medio per l'assunzione di tutti i principi attivi è €439,46.

2.2.4 Analisi di sensitività univariata

Al fine di ridurre l'incertezza che caratterizza i parametri considerati nell'analisi e dunque i risultati ottenuti in termini di costo medio di erogazione delle alternative farmacologiche investigate, è stata condotta un'analisi di sensitività deterministica ad una via che tiene conto dei range di scostamento dei parametri analizzati.

Come è possibile osservare in Figura 2, il parametro la cui variazione influenza maggiormente i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di visite domiciliari mensili a cui il paziente si sottopone: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione a €500,79, al contrario, una riduzione nel numero mensile di visite domiciliari, comporta una riduzione del costo medio di gestione del paziente fino a €378,14.

Figura 2 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA)*

3. CONCLUSIONI

La presente analisi ha determinato, a livello più alto di accuratezza, mediante la realizzazione di una analisi della letteratura disponibile e la conduzione di un'analisi economica, i costi associati alla gestione dei bambini e adolescenti nello spettro autistico che assumono antidepressivi. Da tale analisi è emerso che l'assorbimento di risorse mensili medio per bambini/adolescenti con ASD è più elevato se paragonato a quello che caratterizza la popolazione pediatrica generale. In particolare, la terapia basata sui costi di acquisizione farmacologici più alti è risultata quella basata sull'assunzione del farmaco Citalopram (€31,74), mentre la Sertralina e Fluoxetina sono associati al costo più modesto tra le terapie considerate, pari a €4,25 e €4,26. Dal punto di vista della gestione degli eventi avversi, il Citalopram si rivela essere il farmaco associato al più alto costo di gestione degli stessi, pari a €1.469,11. Su un profilo di assorbimento di risorse intermedio si attesta la Sertralina, con un costo pari a €90,02 per la gestione degli eventi ad essa associati. Il costo

medio mensile di gestione, a prescindere dall'alternativa farmacologica utilizzata, è pari a €439,46.
La più importante criticità della presente analisi consiste nel mancato reperimento dei tassi di insorgenza degli eventi avversi associati a tutte le alternative farmacologiche: infatti, per Escitalopram, Fluvoxamina e Paroxetina non è stato condotto un trial clinico che potesse informare la probabilità di insorgenza degli eventi avversi associati a tali terapie. Il costo medio mensile di gestione del bambino autistico è verosimilmente sottostimato in questa analisi a causa della mancanza di tali informazioni. Ugualmente un altro elemento di criticità è la mancanza di studi sull'assorbimento reale di risorse nella gestione clinica e degli eventi avversi di bambini e adolescenti autistici: l'uso delle tariffe del nomenclatore o dei DRG individuati sono solo proxy dei costi reali anche per il SSN. Un ulteriore punto critico è relativo alla mancanza di studi di costo-efficacia riguardanti l'analisi dei principi attivi qui considerati nel target di pazienti di interesse in grado di determinare il costo-beneficio e l'appropriatezza di impiego delle risorse sanitarie in tale ambito del setting assistenziale italiano.

BIBLIOGRAFIA

1. Ruggeri M, Basile M, Armuzzi A, Cicchetti A. Activity-based costing and budget analysis of vedolizumab versus conventional treatments in ulcerative colitis and Crohn's disease: Analisi Organizzativa e di Budget Dell'introduzione di Vedolizumab Vs Terapie Tradizionali in Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2017 Aug;4(1):88-99
2. Liptak GS, Stuart T, Auinger P. Health care utilization and expenditures for children with autism: data from U.S. national samples. *J Autism Dev Disord*. 2006 Oct;36(7):871-9
3. Barrett B, Byford S, Sharac J, Hudry K, Leadbitter K, Temple K, Aldred C, Slonims V, Green J; PACT Consortium. Service and wider societal costs of very young children with autism in the UK. *J Autism Dev Disord*. 2012 May;42(5):797-804
4. Correll CU, Cortese S, Croatto G, Monaco F, Krinitski D, Arrondo G, Ostinelli EG, Zangani C, Fornaro M, Estradé A, Fusar-Poli P, Carvalho AF, Solmi M. Efficacy and acceptability of pharmacological, psychosocial, and brain stimulation interventions in children and adolescents with mental disorders: an umbrella review. *World Psychiatry*. 2021 Jun;20(2):244-275
5. Liste di Trasparenza AIFA; disponibile a: http://www.aifa.gov.it/content/tabelle-farmaci-di-classe-e-h-al-15102018
6. COMUNICATO SULLE SOLUZIONI LARGO VOLUME, Agenzia Italiana del Farmaco, https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/111.36310.11465685596578243.pdf
7. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) – Citalopram; disponibile a: http://www.germedpharma.it/admin/pdf/55.pdf
8. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) – Escitalopram; disponibile a: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileNa

me=footer_000911_035767_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3
9. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) – Fluoxetina; disponibile a: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/1998/199806093198/anx_3198_it.pdf
10. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) – Fluvoxamina; disponibile a: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001230_033638_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3
11. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) – Paroxetina; disponibile a: https://www.ema.europa.eu/documents/psusa/paroxetine-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00002319/201712_it.pdf
12. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) – Sertralina; disponibile a: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_022483_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3
13. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) – Mirtazapina; disponibile a: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_002753_036854_RCP.pdf&sys=m0b1l3
14. Ministero della Salute - Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali; disponibile a: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=1767&area=programmazioneSanitariaLea&menu=lea
15. Ministero della Salute - Tariffario delle Prestazioni di Assistenza per Acuti; disponibile a: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=1349&area=ricoveriOspedalieri&menu=sistema
16. Potter LA, Scholze DA, Biag HMB, Schneider A, Chen Y, Nguyen DV, Rajaratnam A, Rivera SM, Dwyer PS, Tassone F, Al Olaby RR, Choudhary NS, Salcedo-Arellano MJ, Hagerman RJ. A Randomized Controlled Trial of Sertraline in Young Children With Autism Spectrum Disorder. Front Psychiatry. 2019 Nov 6;10:810.
17. Reddihough DS, Marraffa C, Mouti A, O'Sullivan M, Lee KJ, Orsini F, Hazell P, Granich J, Whitehouse AJO, Wray J, Dossetor D, Santosh P, Silove N, Kohn M. Effect of Fluoxetine on Obsessive-Compulsive Behaviors in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019 Oct 22;322(16):1561-1569.
18. Hollander E, Anagnostou E, Chaplin W, Esposito K, Haznedar MM, Licalzi E, Wasserman S, Soorya L, Buchsbaum M. Striatal volume on magnetic resonance imaging and repetitive behaviors in autism. Biol Psychiatry. 2005 Aug 1;58(3):226-32.
19. King BH, Hollander E, Sikich L, McCracken JT, Scahill L, Bregman JD, Donnelly CL, Anagnostou E, Dukes K, Sullivan L, Hirtz D, Wagner A, Ritz L; STAART Psychopharmacology Network. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in

children with autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Jun;66(6):583-90
20. ATS Sardegna; disponibile a: http://www.aslnuoro.it/index.php?xsl=7&s=28056&v=2&c=103.

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 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

La consultazione pubblica sugli interventi farmacologici SSRI e/o SNRI 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).

Di seguito vengono riportati i risultati della consultazione pubblica:

SSRI E SNRI		
	Domanda	**Media dei punteggi assegnati**
	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 (se applicabile).	**3,8**
N°	**Nome_stakeholder**	
1	A.p.s. Coloriamo il Mondo	
2	AIFI	
3	AITNE Associazione italiana Terapisti della Neuro e Psicomotricità dell'età evolutiva	
4	ALA onlus (Associazione Lucana Autismo)	
5	ANGSA ONLUS	
6	Associazione Culturale Pediatri	
7	Associazione di promozione sociale iFun	
8	CRC BALBUZIE	
9	Fondazione Marino per l'autismo ONLUS	
10	Fondazione Pugliese per le Neurodivetsità E.T.S.	
11	GRUPPO ASPERGER ONLUS	

In questa consultazione, il questionario prevedeva la possibilità di assegnare un punteggio per esprimere il proprio grado di accordo/disaccordo per ciascuna delle 5 affermazioni. Per favorire il contributo degli stakeholder, nelle consultazioni successive è stata inserita una domanda aperta.

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.

Formulazione finale della raccomandazione

Successivamente al processo di consultazione pubblica e revisione esterna indipendente, 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 un possibile componente di un insieme di interventi che includa anche interventi non farmacologici.
Il Panel ha infine predisposto premesse e testi di commento descrittivi e di chiarimento per chiarire che la raccomandazione deve essere implementata tenendo in considerazione anche gli altri interventi esaminati nell'ambito di questa linea guida e che potrebbero essere più appropriati per il bambino o adolescente con ASD. L'uso di interventi farmacologici dovrebbe essere limitato alla gestione clinica dei sintomi associati quando gli interventi non farmacologici disponibili e adeguatamente condotti si siano rilevati insufficienti.

Tutti i membri del Panel e i 3 revisori esterni hanno approvato la formulazione finale della raccomandazione e i testi di accompagnamento.

Nel febbraio 2023 è stato condotto un aggiornamento della letteratura disponibile. Il gruppo di revisione sistematica e i membri del Panel hanno valutato le modifiche apportate alle metanalisi ed hanno concluso che queste non hanno comportato inconsistenze con i giudizi EtD e con la raccomandazione finale formulata dal Panel sulla base dei dati presentati al meeting.

Raccomandazione finale

Il Panel 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). **Nota:** In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico e con altri disturbi associati/comorbilità 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.

PSICOSTIMOLANTI E/O ATOMOXETINA

Quesito

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

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 Linea 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 Linea 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 SSRI e/o SNRI con il placebo nel trattamento del disturbo dello spettro autistico. Sono stati inclusi RCT con disegno parallelo, cross-over o con sospensione. 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.

Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi

È stato effettuato un aggiornamento delle ricerche sistematiche della letteratura fino al febbraio 2023, senza limitazioni di lingua. Per la strategia di ricerca per gli effetti desiderabili ed indesiderabili sono stati inoltre ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli identificati attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov). Per l'identificazione di studi riguardanti l'accettabilità, i valori, l'equità, la fattibilità, le risorse economiche degli interventi è stata effettuata la ricerca sistematica della letteratura consultando le banche dati, in combinazione con le strategie sviluppate per l'identificazione degli studi sull'efficacia degli interventi.

Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 2, February 2023); Cochrane Central Register of Controlled Trials (Issue 2, March 2023):

#1MeSH 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)
#8school next age*
#9#7 or #8
#10#6 and #9
#11MeSH descriptor: [Nootropic Agents] explode all trees
#12psychostimulant*: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 Isoglaucon 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)

#14#11 or #12 or #13
#15#10 and #14 with Publication Year from 2019 to present, in Trials
#16#10 and #14 with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to present, in Cochrane Reviews

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 Isoglaucon 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)
#14 #11 or #12 or #13
#15 #10 and #14

Ovid MEDLINE(R) February 17, 2023

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 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 Isoglaucon 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 exp animals/ not humans.sh.
18 16 not 17
19 limit 18 to yr="2019 -Current"

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 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 Isoglaucon 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 exp animals/ not humans.sh.
18 16 not 17

Embase 2023 February 17

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 Isoglaucon 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 (exp animal/ or nonhuman/) not exp human/
18 16 not 17
19 limit 18 to yr="2019 -Current"

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 Isoglaucon 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 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

APA PsycInfo February Week 2 2023

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 Isoglaucon 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 limit 16 to yr="2019 -Current"

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 Isoglaucon 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

Web of Science 2023-02-21

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 Isoglaucon 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)
4: TI=(psychostimulant* or nootropic)
5: #4 OR #3
6: #5 AND #2 AND #1Timespan: 2019-01-01 to 2023-02-21

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 Isoglaucon 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)
4 TI=(psychostimulant* or nootropic)
#5 #4 OR #3
6 #5 AND #2 AND #1

Processo di selezione degli studi di efficacia e sicurezza

Prisma flow diagram 2019

Update 2023

Studi precedenti
Identificazione di nuovi studi via database e registri
Identificazione
Screening
Inclusione
RCT inclusi nella precedente revisione (n = 13 in n=40 pubblicazioni)
Record identificati da: Database (n = 714)
Records rimossi prima dello screening
Duplicati (n = 193)
Record per la selezione per titolo e abstract (n = 521)
Record esclusi da titolo e abstract (n = 508)
Report ricercati (n = 13)
Report non trovati (n = 0)
Report valutati per l'eleggibilità (n = 13)
Reports esclusi con motivazioni:
RS che include studi già considerati nella precedente versione (n = 9)
Tipo di intervento (n = 3)
Nuovi studi inclusi nella revisione (n = 1 pubblicazione di studio già incluso)
Totale studi inclusi nella revisione (n = 13 in 41 pubblicazioni)

Tabella studi esclusi aggiornamento 2023

Studio	Motivo di esclusione
Clavenna A, Cartabia M, Fortino I, Leoni O, Bonati M. Delay in pharmacological treatment of autistic children after recognition of the disorder. European Neuropsychopharmacology. 2022;65:54-5.	RS che include studi già considerati nella precedente versione
Hardan AY, Hendren RL, Aman MG, Robb A, Melmed RD, Andersen KA, et al. Efficacy and safety of memantine in children with autism spectrum disorder: Results from three phase 2 multicenter studies. Autism. 2019;23(8):2096-111.	Tipo di intervento
Joshi G, Wilens T, Firmin ES, Hoskova B, Biederman J. Pharmacotherapy of attention deficit/hyperactivity disorder in individuals with autism spectrum disorder: A systematic review of the literature. Journal of Psychopharmacology. 2021;35(3):203-10.	RS che include studi già considerati nella precedente versione
Kitzerow J, Hackbusch M, Jensen K, Kieser M, Noterdaeme M, Frohlich U, et al. Study protocol of the multi-centre, randomised controlled trial of the Frankfurt Early Intervention Programme A-FFIP versus early intervention as usual for toddlers and preschool children with Autism Spectrum Disorder (A-FFIP study). Trials. 2020;21(1):217.	Protocollo e tipo di intervento
Maniram J, Karrim SBS, Oosthuizen F, Wiafe E. Pharmacological management of core symptoms and comorbidities of autism spectrum disorder in children and adolescents: A systematic review. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2022;18:1629-44.	RS che include studi già considerati nella precedente versione
Mwali E, Delvenne V. Update on medical treatment of autism spectrum disorder. Revue Medicale de Bruxelles. 2022;43(2):135-44.	RS che include studi già considerati nella precedente versione
Persico AM, Ricciardello A, Lamberti M, Turriziani L, Cucinotta F, Brogna C, et al. The pediatric psychopharmacology of autism spectrum disorder: A systematic review-Part I: The past and the present. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. 2021;110.	RS narrativa con studi già inclusi nella versione precedente
Salazar de Pablo G, Pastor Jorda C, Vaquerizo-Serrano J, Moreno C, Cabras A, Arango C, et al. Systematic Review and Meta-analysis: Efficacy of Pharmacological Interventions for Irritability and Emotional Dysregulation in Autism Spectrum Disorder and Predictors of Response. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2023;62(2):151-68.	RS che include studi già considerati nella precedente versione
Siafis S, Ciray O, Wu H, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Krause M, et al. Pharmacological and dietary-supplement treatments for autism spectrum disorder: a systematic review and network meta-analysis. Molecular autism. 2022;13(1):10.	RS che include studi già considerati nella precedente versione
Solmi M, Fornaro M, Ostinelli EG, Zangani C, Croatto G, Monaco F, et al. Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. World Psychiatry. 2020;19(2):214-32.	RS che include studi già considerati nella precedente versione
Soorya LV, Fogg L, Ocampo E, Printen M, Youngkin S, Halpern D, et al. Neurocognitive outcomes from memantine: A pilot, double-blind, placebo-controlled trial in children with autism spectrum disorder. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. 2021;31(7):475-84.	Tipo di intervento
Zhou MS, Nasir M, Farhat LC, Kook M, Artukoglu BB, Bloch MH. Meta-analysis: Pharmacologic Treatment of Restricted and Repetitive Behaviors in Autism Spectrum Disorders. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2021;60(1):35-45.	RS che include studi già considerati nella precedente versione

Evidence to Decision Framework

In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare psicostimolanti e/o atomoxetina vs non utilizzare psicostimolanti e/o atomoxetina?	
POPOLAZIONE:	Bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD)
INTERVENTO:	utilizzo di psicostimolanti e/o atomoxetina
CONFRONTO:	non utilizzo di psicostimolanti e/o atomoxetina
ESITI PRINCIPALI:	Iperattività, Inattenzione, Oppositività, Disturbi del Comportamento; Qualità della vita; Funzionamento globale, Miglioramento globale; Autoaggressività; Autoaggressività - Evento avverso; Dis-regolazione emotiva (Irritabilità); Sintomatologia core ASD (comunicazione sociale, interazione sociale); Ansia; Sintomatologia core ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi); Ossessioni, Compulsioni; Eventi avversi gravi; Eventi avversi; Dropout; Dropout dovuti ad eventi avversi
SETTING:	Ambulatoriale e Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Sistema Sanitario Nazionale
BACKGROUND:	Linee Guida ISS sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Arduino Maurizio, Bellosio Cristina, Biasci Sandra, Buono Serafino, Cordò Concetta, Di Tommaso Emanuela, Duff Clelia Maria, Felici Claudia, Massagli Angelo, Nardocci Francesco, Reali Laura, Schunemann Holger, Valeri Giovanni, Venturini Lorella. Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: Molteni Massimo, Tancredi Raffaella Membri assenti: Zuddas Alessandro, Cappa Corrado Tutti i membri hanno approvato la formulazione del testo della raccomandazione sottoposta a consultazione pubblica, revisione esterna e la formulazione finale del testo della raccomandazione.

Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Si veda testo **Premessa psicostimolanti e/o atomoxetina** della sezione INTERVENTI **TERAPEUTICI FARMACOLOGICI** della Linea Guida	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ● Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so	Si veda **Appendice A**	

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ● Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non lo so	Si veda **Appendice B**	

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata	La qualità delle prove è stata abbassata per alti rischi di distorsione negli studi legati ad allocation concealment, selective reporting,	

○ Alta ○ Nessuno studio incluso	incomplete outcome data, other bias, e rischi di distorsione generalmente non chiari in tutti i domini. Complessivamente la qualità delle prove è molto bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa).	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità	Dalla ricerca di letteratura, aggiornata al 20 febbraio 2023, sono stati individuati due studi (McConachie *et al.*, 2015; McConachie *et al.*, 2018) che riportano i risultati di un progetto (il progetto MeASURe) che aveva i seguenti obiettivi: a. Identificare ed esaminare gli strumenti utilizzati per la valutazione degli esiti in bambini con ASD. b. Identificare quali esiti sono importanti per i genitori di bambini con ASD per il monitoraggio dei progressi nel tempo. Per rispondere a questi due obiettivi il progetto prevedeva: 1) una revisione della letteratura qualitativa, usando le banche dati MEDLINE, CINAHL e PsycINFO (fino a dicembre 2012); 2) una consultazione - tramite gruppi e via e-mail – con le famiglie di bambini ed adolescenti con disturbo dello spettro autistico; 3) un sondaggio attraverso reti di professionisti della salute, dell'istruzione e ricercatori per esplorare quali esiti sono più spesso misurati dai professionisti della prima infanzia nel monitorare i progressi dei bambini. <u>Risultati</u> È stata riscontrata una notevole differenza tra gli esiti valutati importanti dai genitori e gli esiti più frequentemente misurati da clinici e educatori. L'esperienza dei genitori con i loro figli li porta ad enfatizzare risultati quali il benessere emotivo dei bambini ed il loro funzionamento all'interno del nucleo familiare. I clinici e gli educatori hanno riconosciuto di essere portati a misurare, invece, ciò per cui hanno gli strumenti. Inoltre, hanno riconosciuto che la loro pratica è influenzata da un'enfasi sulle caratteristiche dei sintomi core che definiscono lo spettro del disturbo autistico e sui disturbi del comportamento; quindi, sono più portati a pensare come il bambino agisca sull'ambiente piuttosto che vedere come il bambino sia influenzato dall'ambiente. In seguito alla consultazione con i genitori, sono stati selezionati e discussi gli esiti legati a difficoltà funzionali, indicatori di livelli di attività, indicatori di relazioni sociali ed esiti legati alla famiglia. Di seguito sono riportati i primi 10 esiti con la seguente gerarchia dal primo all'ultimo in ordine di importanza:	

Esito	Rank
Felicità	1
Ansia	2
Disagio se si viene toccati, ipersensibilità a luci o rumori troppo forti	3,5
Auto stima	3,5
Angoscia	5
Comprensione di immagini e risoluzione di problemi utilizzando il ragionamento visivo	7
Relazioni con fratelli e sorelle	7
Stress genitoriale (insonnia, sintomi fisici)	7
Aggressività	10
Insonnia notturna	10
Esclusione sociale	10

Bibliografia

- McConachie H, Parr JR, Glod M, Hanratty J, Livingstone N, Oono IP, Robalino S, Baird G, Beresford B, Charman T, Garland D, Green J, Gringras P, Jones G, Law J, Le Couteur AS, Macdonald G, McColl EM, Morris C, Rodgers J, Simonoff E, Terwee CB, Williams K. Systematic review of tools to measure outcomes for young children with autism spectrum disorder. *Health Technol Assess*. 2015 Jun;19(41):1-506
- McConachie H, Livingstone N, Morris C, Beresford B, Le Couteur A, Gringras P, Garland D, Jones G, Macdonald G, Williams K, Parr JR. Parents Suggest Which Indicators of Progress and Outcomes Should be Measured in Young Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018 Apr;48(4):1041-1051

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ●Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ E' in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so	**Per ciò che concerne gli effetti desiderabili** del trattamento: le prove sono molto incerte circa l'effetto del trattamento su: - iperattività, inattenzione, oppositività, - funzionamento globale, miglioramento globale - auto-aggressività - dis-regolazione emotiva (irritabilità) - sintomatologia core ASD: comunicazione sociale, interazione sociale; pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi - ossessioni, Compulsioni - ansia Gli psicolostimolanti e/o atomoxetina potrebbero apportare cambiamenti piccoli o nulli sulla qualità della vita. **Per ciò che concerne gli effetti indesiderabili** del trattamento: le prove sono molto incerte circa l'effetto del trattamento su: - auto-aggressività, considerato come evento avverso - eventi avversi, eventi avversi gravi - dropout e dropout dovuti ad eventi avversi Per quanto attiene ai valori, i due studi inclusi hanno riscontrato una notevole differenza tra gli esiti valutati importanti dai genitori e gli esiti più frequentemente misurati da clinici ed educatori.	

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Costi molto elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non so	Vedi report analisi economica	

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Vedi report analisi economica	

Costo efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso	Vedi report analisi economica	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	La ricerca bibliografica, aggiornata al 20 febbraio 2023, ha portato all'identificazione di tre studi (Breik, 2018; Konstantareas *et al.*, 1995; Rasmussen *et al.*, 2018) che presentavano dati riguardanti l'impatto del trattamento con psicostimolanti sull'equità. Inoltre, due RCT (RUPP, 2005; Scahill *et al.*, 2015), già considerati per l'efficacia e sicurezza del trattamento, riportavano dati sull'equità. Uno studio trasversale, Breik e collaboratori (Breik *et al.*, 2018), mirava a valutare: a) la prospettiva dei genitori / tutori circa l'effetto delle terapie ASD sul benessere dei loro figli; b) i bisogni insoddisfatti di questa popolazione in termini di servizi e supporto;	Il Panel ha osservato che le prove disponibili sono troppo indirette per essere applicabili al contesto italiano. Nel formulare il giudizio, il Ppanel ha tenuto in considerazione che non esistono particolari

	c) il ruolo dei farmacisti nella fornitura di servizi e il loro ruolo nel possibile aiuto da offrire ai genitori/caregiver. Gli autori hanno condotto interviste semi-strutturate a 14 genitori di 16 bambini con ASD, ed hanno raggruppato le risposte dei genitori in tre categorie: suggerimenti, soddisfazione ed insoddisfazione. Concentrandosi sul trattamento farmacologico, tra i suggerimenti, i genitori indicavano che la compliance dei genitori, lo stress, lo stato finanziario sono fattori importanti per il successo delle terapie per l'ASD. Tra gli effetti negativi, i genitori sottolineavano che gusto, consistenza, effetti collaterali, costo, disponibilità del farmaco e politerapia rappresentano dei problemi nei bambini e adolescenti con ASD. Konstantareas (Konstantareas *et al.*, 1995) ha effettuato uno studio caso-controllo su 16 bambini con ASD in trattamento farmacologico e 16 bambini non in trattamento, il maggiore stress genitoriale e la capacità del bambino di parlare aumentavano le probabilità per il bambino di essere in trattamento farmacologico. Secondo uno studio danese di farmacoutilizzazione (Rasmussen *et al.*, 2018), condotto su una coorte di 14.210 bambini e adolescenti con ASD dai 6 ai 17 anni, le comorbilità psichiatriche, in particolare l'ADHD, aumentavano il bisogno di psicofarmaci, la cui prevalenza d'uso era, in generale, più alta tra le femmine rispetto ai maschi; facevano eccezione gli psicostimolanti che, al contrario, erano più utilizzati nella popolazione maschile. Riguardo l'impatto della disabilità sull'efficacia del trattamento con psicostimolanti, sia il trial della RUPP 2005 (RUPP, 2005) sul metilfenidato che quello di Scahill (Scahill *et al.*, 2015) sulla guanfacina non evidenziavano differenze di efficacia legate al Quoziente Intellettivo (QI). Nello specifico, La RUPP riportava che nessuno dei quattro moderatori di efficacia esaminati secondo protocollo (età, QI, diagnosi e peso) avevano un effetto sull'iperattività. Anche Scahill (Scahill *et al.*, 2015), relativamente alla somministrazione di guanfacina, non ha riscontrato differenze nella risposta al trattamento suddividendo il campione in base al QI (≥70 e <70). **Bibliografia** • Breik N, Kuo IF, Bugden S, Moffat M, Alessi-Severini S. Treating Children with ASD: The Perspective of Caregivers. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences*. 2018;21(1s):74s-87s • Konstantareas M, Homatidis S, Cesaroni L. Brief report: variables related to parental choice to medicate their autistic children. *Journal of autism and developmental disorders*. 1995 Aug;25(4):443-452 • Rasmussen L, Bilenberg N, Thomsen EM, Abitz Boysen S, Pottegård A. Use of Psychotropic Drugs among Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders in Denmark: A Nationwide Drug Utilization Study. *Journal of clinical medicine*. 2018 Oct;7(10):339 • Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Randomized, controlled, crossover trial of	limitazioni per accedere a questi interventi e che quindi non vi sono particolari timori circa la possibile insorgenza di inequità.

	methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. Arch Gen Psychiatry. 2005 Nov;62(11):1266-74. • Scahill L, McCracken JT, King BH, Rockhill C, Shah B, Politte L, Sanders R, Minjarez M, Cowen J, Mullett J, Page C, Ward D, Deng Y, Loo S, Dziura J, McDougle CJ, & Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network (2015). Extended-Release Guanfacine for Hyperactivity in Children With Autism Spectrum Disorder. *Am J psychiatry*. 2015;172(12): 1197–1206	

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali Stakeholder?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so	La ricerca bibliografica, aggiornata al 20 febbraio 2023, ha portato all'identificazione di una revisione sistematica sulla farmacoutilizzazione (Jobsk *et al.*, 2017) e 14 studi osservazionali (Barnard-Brak *et al.*, 2016; Bowker *et al.*, 2011; Breik *et al.*, 2018; Croteau *et al.*, 2017; Houghton *et al.*, 2018; Lake *et al.*, 2015; Hugtenburg *et al.*, 2004; Hugtenburg *et al.*, 2005; Konstantareas *et al.*, 1995; Lecavalier *et al.*, 2018; Madden *et al.*, 2017; Rasmussen *et al.*, 2018; Rasmussen *et al.*, 2019; Satoh *et al.*, 2016). Ai fini di valutare l'accettabilità del trattamento, abbiamo inoltre estratto i dati relativi ai drop-out dovuti a qualsiasi causa e ai drop-out dovuti ad eventi avversi negli studi RCT inclusi per valutare l'efficacia e la sicurezza. I risultati degli studi sono riportati nella tabella SoF in **Appendice C**. **Farmacoutilizzazione e caratteristiche degli utilizzatori** Secondo la revisione sistematica di studi trasversali di Jobski (Jobski *et al.*, 2017), considerando gli studi che includevano prevalentemente bambini (15 studi, n=61.566) ed adolescenti (5 studi, n=4413), gli psicostimolanti erano utilizzati dal 19% dei bambini (range 6,2%- 44,7%), e dal 13,9% degli adolescenti (range 6,6%-15%). In 12 dei 35 studi inclusi, gli psicostimolanti erano segnalati come i più utilizzati, gli studi che esplicitavano il tipo di psicostimolante utilizzato riportatavano l'uso di metilfenidato, atomoxetina, guanfacina, dexamfetamina, sali di anfetamina e clonidina. Le prescrizioni farmacologiche aumentano all'aumentare dell'età e si osserva un cambiamento nello spettro delle classi di farmaci utilizzati. L'uso di stimolanti è maggiore nei soggetti più giovani mentre antidepressivi ed antipsicotici sono più prescritti tra gli adolescenti e gli adulti. Questo probabilmente riflette una diminuzione dei sintomi dell'ADHD e l'insorgere di una differente psicopatologia (depressione, ansia o aggressività), che si manifesta con la crescita. **Studi primari:** a) In una post-hoc analisi (Barnard-Brak *et al.*, 2016), gli autori riportavano che, su un campione di 1.079 bambini con ASD,	

	il 18,7% aveva utilizzato psicostimolanti durante il follow-up quinquennale. b) Secondo Croteau e colleghi (Croteau *et al.*, 2017), che analizzano una coorte di 2.989 individui con ASD di età inferiore ai 25 anni, la prescrizione farmacologica cambia al cambiare della diagnosi categoriale. Nella fascia di età 1-5, l'uso di farmaci psicostimolanti va dal 4,6% prima della diagnosi al 21,8% dopo 5 anni. Nella fascia di età 6-12 anni, l'uso di farmaci psicostimolanti rimane stabile dal 37,7% al 31,3%, mentre tra i 13 e i 17 anni, il consumo diminuiva dal 27,8% all'8,6%. Il metilfenidato è stato lo psicostimolante più prescritto (79,7%). La politerapia, nel follow-up di 5 anni dopo la diagnosi di autismo, aumentava dal 9% al 22%. Nelle due classi di età più giovani (1-5 e 6-12 anni), l'associazione antipsicotico e psicostimolante era quella più utilizzata. c) Secondo uno studio di coorte (Madden *et al.*, 2017) condotto negli Stati Uniti d'America su una coorte di 7.901 bambini e adolescenti con ASD, e una coorte appaiata di 79.010 bambini e adolescenti senza diagnosi di ASD, i farmaci psicostimolanti erano il trattamento psicofarmacologico più diffuso (30,2%) tra i bambini/adolescenti con ASD. Tra gli psicostimolanti, il metilfenidato, i sali di anfetamina e la clonidina erano i più frequentemente somministrati. d) Secondo uno studio danese (Rasmussen *et al.*, 2018) condotto su una coorte di 14.210 bambini e adolescenti dai 6 ai 17 anni con ASD, il tasso di interruzione precoce del trattamento era più basso per l'uso di farmaci psicostimolanti, per i quali meno del 7% non aveva avuto una seconda prescrizione entro 180 giorni. La percentuale di prevalenza annuale per l'uso di farmaci psicostimolanti era del 17%. Il 34,1% dei bambini ASD aveva una diagnosi concomitante di ADHD: questi avevano tassi di presistenza in trattamento con psicostimolanti leggermente più elevati. La prevalenza annuale di uso di psicostimolanti era del 46% tra i bambini con ASD e ADHD concomitante, mentre era di circa l'1% nei bambini senza comorbilità psichiatrica. Il metilfenidato è stato il farmaco psicostimolante più prescritto (68,1%) tra i bambini dai 6 agli 11 anni, seguito da atomoxetina (17,9%), lisdexamfetamina (12,4%) e dexamfetamina (1,6%). Tra gli adolescenti (12-17 anni), ancora una volta il metilfenidato era il farmaco psicostimolante più prescritto (60,9%), seguito da atomoxetina (26,1%), lisdexamfetamina (12,2%), dexamfetamina (0,7%) e modafinil (0,1%). e) Houghton e collaboratori (Houghton *et al.*, 2018) hanno effettuato, nel Regno Unito, uno studio di coorte selezionando 6.294 bambini e adolescenti con ASD e 12.588 bambini e adolescenti della popolazione generale. Secondo il loro studio, nella coorte ASD gli stimolanti erano utilizzati dallo 0% dei bambini dai 3 ai 4 anni, dal 7,7% dei bambini dai 5 agli 11 anni e dal 10,1% degli adolescenti.	

	f) In uno studio longitudinale di coorte della durata di 10 anni (Rasmussen *et al.*, 2019), nel quale era stato selezionato un campione di 236 bambini e adolescenti australiani con ASD, erano stati prescritti farmaci psicostimolanti al 19% dei bambini dai 10 agli 11 anni di età, (n=143), ma se si considera l'ASD con diagnosi concomitante di ADHD (n=32), la prevalenza raggiungeva il 63%. Analogamente, gli psicostimolanti erano prescritti al 17% degli adolescenti (14-15 anni di età; n=93), prevalenza che arrivava al 67% considerando quelli con comorbilità per ADHD (n=18). **Effetti degli Psicostimolanti che potrebbero influenzarne l'accettabilità** Uno studio trasversale (Breik *et al.*, 2018) mirava a valutare: a) la prospettiva dei genitori / tutori circa l'effetto delle terapie ASD sul benessere dei loro figli; b) i bisogni insoddisfatti di questa popolazione in termini di servizi e supporto; c) il ruolo dei farmacisti nella fornitura di servizi e il loro ruolo nel possibile aiuto da offire ai genitori/caregiver. Gli autori hanno condotto interviste semi-strutturate a 14 genitori di 16 bambini con ASD, ed hanno raggruppato le risposte dei genitori in tre categorie: suggerimenti, soddisfazione ed insoddisfazione. Soffermandoci sul tema del trattamento farmacologico: a) tra i suggerimenti, i genitori hanno indicato che lo switch tra farmaco brand e generico può essere un problema nei bambini con ASD; il procedimento medico di follow-up e di refill dei farmaci dovrebbe essere facilitato; i farmacisti dovrebbero essere più informati sull'ASD; le cartelle cliniche dovrebbero tenere un registro delle terapie alternative utilizzate (ad esempio prodotti naturali, OTC, omeopatia); la compliance dei genitori, lo stress e la loro situazione finanziaria sono fattori importanti per il successo delle terapie ASD; b) tra gli esiti positivi, i genitori hanno riferito che i farmaci ADHD hanno contribuito a migliorare l'attenzione e le prestazioni complessive; c) tra gli aspetti negativi, i genitori sottolineavano che gusto, consistenza, effetti collaterali, costo, disponibilità del farmaco e politerapia possono essere aspetti problematici nei bambini e adolescenti con ASD; i farmaci psicostimolanti causerebbero inoltre effetti collaterali che disturbano il sonno e l'appetito; si osserva poi la fluttuazione nella risposta al trattamento; i bambini ASD sono più sensibili agli effetti avversi dei farmaci. Nello studio di Lake e collaboratori (Lake *et al.*, 2015), condotto in Ontario (Canada), 100 genitori di bambini e adolescenti con ASD hanno completato una survey online sulla loro esperienza con i servizi sanitari e l'uso di farmaci nei loro figli adolescenti. La survey riguardava diversi aspetti della prospettiva dei genitori rispetto l'utilizzo di farmaci. Il 40% degli adolescenti con ASD faceva uso di psicostimolanti. Le ragioni alla base della prescrizione di farmaci erano prevalentemente i comportamenti esternalizzanti (85,5%), i problemi di internalizzazione (70.9%), le problematiche sociali (12.7%) e i disturbi psicotici (5.5%). Mentre la maggior parte dei genitori si trovava a proprio agio (36,4%) o	

	aveva un attteggiamento neutro (49,1%) nei confronti della terapia farmacologica del figlio, per il 3,6% questa era giudicata scomoda, mentre il 10,9% esprimeva altre problematiche. Infine, riguardo la percezione di efficacia, il 77,4% dei genitori la indicava come buona o prevalentemente buona, il 17% neutra, mentre per il 5,7% l'efficacia non era buona. Il 70,9% dei genitori dichiarava che i propri figli con ASD avevano avuto esperienze di eventi avversi alla terapia farmacologica, e tra questi i più frequenti erano quelli metabolici (30%), seguiti dalla stanchezza/sonnolenza (23%), la perdita di peso (16,4%), i cambiamenti dell'umore (16,4%), turbe del movimento (14,5%), cambiamenti neurologici (9,1%), o sintomi gastrointestinali (9,1%). La maggior parte dei genitori di adolescenti (80,0%) indicava che il prescrivente monitorava il trattamento farmacologico 2-3 volte l'anno o anche meno, e solo il 53,7% era soddisfatto del monitoraggio. Infine, il 30,9% del campione intervistato riteneva che il prescrivente non fosse competente in materia di ASD. Hugtenburg e collaboratori (Hugtenburg *et al.*, 2004; Hugtenburg *et al.*, 2005) hanno studiato la conformità alla terapia dei bambini con ASD trattati con metilfenidato attraverso l'anamnesi farmacologica (n=52), e somministrando loro un questionario (n=28, tasso di risposta: 62%). Secondo i risultati dell'indagine, il farmaco è stato somministrato per il trattamento di sintomi di ADHD (39,2%), sintomi di autismo (28,6%), ansia e depressione (17,9%), o una combinazione di sintomi (14,3%). La percentuale di bambini con buona compliance alla terapia variava dal 25% al 47%. Il 65% dei genitori ha indicato che a volte una dose è stata saltata o cambiata; in particolare, il 32% dei partecipanti dichiarava che i propri figli non usavano metilfenidato durante le vacanze estive, il 25% ne sospendevano l'uso durante le vacanze di durata <2 settimane e il 29% durante i fine settimana; le percentuali di coloro che non seguivano la tabella di prescrizione del farmaco in queste occasioni sono state rispettivamente del 25%, 25% e 29%. Le ragioni per i cambiamenti di dose erano più frequentemente l'efficacia insufficiente (28,6%) o una combinazione di ragioni (35,7%). Tra i motivi per saltare una dose i genitori riportavano: dimenticanza, nessuna collaborazione da parte del bambino o di uno dei genitori, alzarsi tardi nel fine settimana, o provare come vanno le cose senza farmaci. Questi cambiamenti di solito avvenivano senza consultare il medico curante. Le ragioni per l'uso simultaneo di più psicofarmaci erano principalmente il trattamento di altri sintomi (n=9, 32%), o il trattamento degli effetti collaterali del metilfenidato (n=4, 14,3%). Secondo Konstantareas e collaboratori (Konstantareas *et al.*, 1995), che hanno effettuato uno studio caso-controllo su 16 bambini con ASD sotto trattamento farmacologico e 16 bambini con ASD non in trattamento, il maggiore stress genitoriale e la capacità del bambino di parlare aumentavano le probabilità per il bambino di essere sotto trattamento farmacologico. Secondo Satoh e collaboratori (Satoh *et al.*, 2016), che hanno estratto dal Japan Medical Data Center dati sui risarcimenti per bambini e	

	adolescenti con nuova diagnosi di PDD dal 2005 (n=342) al 2010 (n=3276), il tasso di prescrizione di psicostimolanti è aumentato dall'1,8% nel 2010 al 4,9% nel 2015. Il trattamento dei sintomi legati a PDD con politerapia è passato dal 4,4% al 10,1% nello stesso periodo. Un ulteriore aggiustamento per il disturbo autistico non ha cambiato la tendenza di prescrizione di tutti i farmaci. In generale, gli autori sostengono che i tassi di prescrizione per il metilfenidato a rilascio prolungato e l'atomoxetina sono aumentati nel periodo di osservazione. Lecavalier e collaboratori (Lecavalier *et al.*, 2017), in una post-analisi dell'RCT di Handen e collaboratori (Handen *et al.*, 2015), riportavano che la risposta clinica positiva alla terapia con metilfenidato era correlata a importanti riduzioni dello stress dei genitori. Un altro studio (Bowker *et al.*, 2011) ha effettuato una survey tramite somministrazione di questionari per indagare le motivazioni alla base della scelta terapeutica dei genitori di bambini ed adolescenti con ASD e la loro percezione dei cambiamenti in seguito alla terapia assunta. Sono stati raccolti 970 questionari, il 96,4% relativo a bambini e adolescenti con ASD e compilati dai genitori. Dalla survey è emerso che il 77% dei soggetti avevano ricevuto una terapia per ASD nel corso della vita, con una frequenza maggiore nel Nord America (76,7%) rispetto al resto del mondo (57,1%). Solo il 14,6% faceva uso di farmaci. In base alla valutazione del genitore sull'efficacia del trattamento, l'area di funzionamento che più traeva vantaggio dalla terapia farmacologica era quella comportamentale (31,9%), mentre un numero minore di genitori indicava un maggiore giovamento nelle aree cognitiva (16,3%), dell'attenzione (14,2%), linguistica (12,8%), sociale (11,3%) e fisica (3,5%). Le ragioni più frequenti per l'interruzione della terapia farmacologica erano la mancanza di efficacia e gli eventi avversi. Lo stesso studio riporta che tra i fattori che i genitori ritengono determinanti nella scelta della tipologia di trattamento per i figli con ASD, vi erano: a) le opinioni relative alle cause che provocano il disturbo b) lo stile genitoriale c) lo stile di vita d) lo status socioeconomico e) la facilità di accesso ai servizi e alle cure f) l'impatto dei media e le testimonianze di altre famiglie. Lo studio conclude che l'evidenza scientifica non è, per i genitori, determinante per la scelta dei trattamenti; infatti, le terapie supportate da prove di efficacia spesso sono sottoutilizzate mentre frequentemente si ricorre a trattamenti non evidence-based che, in alcuni casi, possono essere anche potenzialmente dannosi. Lo studio conclude che la comunità scientifica ha la responsabilità di esplorare tutte le strade possibili per aiutare i genitori a prendere decisioni ben informate. **Bibliografia**	

	• Barnard-Brak L, Davis TN, Schmidt M, Richman DM. Effects associated with on- and off-label stimulant treatment of core autism and ADHD symptoms exhibited by children with autism spectrum disorder. *Developmental neurorehabilitation*. 2016;19(1):46-53 • Bowker A, D'Angelo NM, Hicks R, Wells K. Treatments for autism: parental choices and perceptions of change. *Journal of autism and developmental disorders*. 2011 Oct;41(10):1373–1382 • Breik N, Kuo IF, Bugden S, Moffat M, Alessi-Severini S. Treating Children with ASD: The Perspective of Caregivers. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences*. 2018;21(1):74-87 • Croteau C, Mottron L, Presse N, Tarride JE, Dorais M, Perreault S. Increase in Psychoactive Drug Prescriptions in the Years Following Autism Spectrum Diagnosis: A Population-Based Cohort Study. *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology*. 2017 Aug;24(3):e19-e32. • Handen, B. L., Aman, M. G., Arnold, L. E., Hyman, S. L., Tumuluru, R. V., Lecavalier, L., Corbett-Dick, P., Pan, X., Hollway, J. A., Buchan-Page, K. A., Silverman, L. B., Brown, N. V., Rice, R. R., Jr, Hellings, J., Mruzek, D. W., McAuliffe-Bellin, S., Hurt, E. A., Ryan, M. M., Levato, L., & Smith, T. (2015). Atomoxetine, Parent Training, and Their Combination in Children With Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015 Nov;54(11):905-15 • Houghton R, Liu C, Bolognani F. Psychiatric Comorbidities and Psychotropic Medication Use in Autism: A Matched Cohort Study with ADHD and General Population Comparator Groups in the United Kingdom. *Autism Res*. 2018 Dec;11(12):1690-1700 • Hugtenburg JG, Griekspoor JE, De Boer I, Heerdink ER, Tso YH, Egberts AC. Methylphenidate: use in daily practice. *Pharmacy world & science*. 2005 Jun;27(3):197-201 • Hugtenburg JG, Griekspoor JE, Heerdink ER, Tso YH. Onderzoek naar de therapietrouw bij het gebruik van methylfenidaat door kinderen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*. 2004;46(1):7-14 • Jobski K, Höfer J, Hoffmann F, Bachmann C. Use of psychotropic drugs in patients with autism spectrum disorders: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2017 Jan;135(1):8-28 • Konstantareas M, Homatidis S, Cesaroni L. Brief report: variables related to parental choice to medicate their autistic children. *J Autism Dev Disord*. 1995 Au;25(4):443-452 • Lake JK, Vogan V, Sawyer A, Weiss JA, Lunsky Y. Psychotropic medication use among adolescents and young adults with an autism spectrum disorder: parent views about medication use and healthcare services. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015 Apr; 25(3):260-268 • Lecavalier L, Pan X, Smith T, Handen BL, Arnold LE, Silverman L, Tumuluru RV, Hollway J, Aman MG. Parent Stress in a Randomized Clinical Trial of Atomoxetine and Parent Training for Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018 Apr;48(4):980-987	

	• Madden JM, Lakoma MD, Lynch FL, Rusinak D, Owen-Smith AA, Coleman KJ, Quinn VP, Yau VM, Qian YX, Croen,LA. Psychotropic Medication Use among Insured Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2017 Jan;47(1):144-154 • Rasmussen L, Bilenberg N, Thomsen Ernst M, Abitz Boysen S, Pottegård A. Use of Psychotropic Drugs among Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders in Denmark: A Nationwide Drug Utilization Study. *J Clinical medicine*. 2018 Oct;7(10):339 • Rasmussen, L., Pratt, N., Roughead, E., & Moffat, A. (2019). Prevalence of Psychotropic Medicine Use in Australian Children with Autism Spectrum Disorder: A Drug Utilization Study Based on Children Enrolled in the Longitudinal Study of Australian Children. *J Autism Dev Disord*. 2019 Jan;49(1), 227-235 • Satoh M, Obara T, Nishigori H, Ooba N, Morikawa Y, Ishikuro M, Metoki H, Kikuya M, Mano N. Prescription trends in children with pervasive developmental disorders: a claims data-based study in Japan. *World journal of pediatrics*. 2016 Jun;12(4):443-449	

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so	LA ricerca sistematica della letteratura, aggiornata al 20 febbraio 2023, ha identificato uno studio (Breik *et al.*, 2018) che riportava dati sulla fattibilità del trattamento con psicostimolanti in bambini e adolescenti con ASD. Breik e collaboratori (2018), studio trasversale, miravano a valutare: a) la prospettiva dei genitori / tutori circa l'effetto delle terapie ASD sul benessere dei loro figli; b) i bisogni insoddisfatti di questa popolazione in termini di servizi e supporto; c) il ruolo dei farmacisti nella fornitura di servizi e il loro ruolo nel possibile aiuto da offrire ai genitori/caregiver. Gli autori hanno condotto interviste semi-strutturate a 14 genitori di 16 bambini con ASD, ed hanno raggruppato le risposte dei genitori in tre categorie: suggerimenti, soddisfazione ed insoddisfazione Concentrandosi sul trattamento farmacologico, tra i suggerimenti, i genitori hanno indicato che: 1. lo switch tra farmaco brand e generico può essere un problema nei bambini con ASD; 2. il procedimento medico di follow-up e di refill dei farmaci dovrebbero essere facilitati; 3. i farmacisti dovrebbero essere più informati sull'ASD; 4. le cartelle cliniche dovrebbero tenere un registro delle terapie alternative utilizzate (ad esempio prodotti naturali, OTC, omeopatia).	

	Abbiamo inoltre esaminato le sezioni di background e discussione degli RCT recuperati su studi di efficacia e non randomizzati per cercare dati, considerazioni e riferimenti aggiuntivi sugli ostacoli all'attuazione della terapia e alla sostenibilità dell'implementazione del trattamento. Nessuno di questi riportava dati sulla fattibilità del trattamento con psicostimolanti in bambini e adolescenti con ASD. **Bibliografia** • Breik N, Kuo IF, Bugden S, Moffat M, Alessi-Severini S. Treating Children with ASD: The Perspective of Caregivers. *J Pharm Pharm Sci*. 2018;21(1s):74s-87s	

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	**Piccoli**	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	**Piccoli**	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	**Importante incertezza o variabilità**	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	**Non è favorevole né al confronto né all'intervento**	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	**Costi moderati**	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	**Bassa**	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	**Nessuno studio incluso**
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	**Probabilmente nessun impatto sull'equità**	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	**Raccomandazione condizionata contro l'intervento**	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	●	○	○	○

APPENDICE A

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con placebo o nessun intervento	**Rischio con psicolostimolanti e/o atomoxetina**			
Iperattività, Inattenzione, Oppositività, Disturbi del Comportamento valutato con: ABC Hyperactivity, Nisonger Child Behavior Rating Form (punteggi minori indicano miglioramento) Scala da: 0 a 48 Follow up: medio 7.8 settimane	La media iperattività, Inattenzione, Oppositività, Disturbi del Comportamento era **0** SD	SMD **0.58 SD inferiore** (0.76 inferiore a 0.39 inferiore)	-	459 (11 RCT)[1,10,11,2,3,4,5,6,7,8,9]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b]
Qualità della vita valutato con: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) (punteggi maggiori indicano miglioramento) Scala da: 0 a 100 Follow up: medio 8 settimane	La media qualità della vita era **0** SD	SMD **0.12 SD maggiore** (0.15 inferiore a 0.38 maggiore)	-	54 (1 RCT)[4]	⊕⊕◯◯ BASSA[c]
Funzionamento globale, Miglioramento globale valutato con: Children Global Assessment Scale (CGAS), Peds QL-Family functioning, Home Situations Questionnaires-S, Clinical Global Impression (CGI), ABC Community. Punteggi minori indicano miglioramento Scala da: 0 a 100 Follow up: medio 7.4 settimane	La media funzionamento globale, Miglioramento globale era **0** SD	SMD **0.47 SD inferiore** (0.77 inferiore a 0.17 inferiore)	-	355 (8 RCT)[1,10,12,13,3,4,5,9]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[d,e]
Autoaggressività valutato con: Repetitive Behavior Scale-self injury subscale (RBS), Nisonger Child Behavior Rating Form-	La media autoaggressività era **0** SD	SMD **0.48 SD inferiore** (0.84 inferiore a 0.11 inferiore)	-	28 (2 RCT)[2,5]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[f,g,h]

self injurious/stereotypic subscale (Punteggi minori indicano miglioramento). Scala da: 0 a 24 Follow up: medio 9 settimane					
Dis-regolazione emotiva (Irritabilità) valutato con: ABC Irritability (punteggi minori indicano miglioramento). Scala da: 0 a 45 Follow up: medio 7 settimane	La media dis-regolazione emotiva (Irritabilità) era **0** SD	SMD **0.22 SD inferiore** (0.41 inferiore a 0.03 inferiore)	-	406 (9 RCT)[10,11,2,3,4,6,8,9]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[i,j]
Sintomatologia core ASD (comunicazione sociale, interazione sociale) valutato con: ABC- social withdrawal, N-CBRF- Self isolative ritualistic subscale), CARS-Relationship to people (punteggi minori indicano miglioramento). Scala da: 0 a 48 Follow up: medio 7.4 settimane	La media sintomatologia core ASD (comunicazione sociale, interazione sociale) era **0** SD	SMD **0.03 SD inferiore** (0.2 inferiore a 0.13 maggiore)	-	501 (12 RCT)[1,10,11,12,2,3,4,5,6,7,8,9]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[k,l]
Ansia valutato con: Pediatric Anxiety Rating Scale, CASI Anxiety, CARS - Fear and nervousness, CSBQ- Fear of changes subscale (punteggi minori indicano miglioramento). Scala da: 0 a 60 Follow up: medio 7 settimane	La media ansia era **0** SD	SMD **0.05 SD inferiore** (0.39 inferiore a 0.28 maggiore)	-	253 (4 RCT)[1,12,4,6]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[c,m,n]
Sintomatologia core ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi) valutato con: ABC-Stereotypy, Stereotyped Behavioral Scale (SBS)-severity, CARS-body use (punteggi minori indicano miglioramento).	La media sintomatologia core ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi) era **0** SD	SMD **0.15 SD inferiore** (0.31 inferiore a 0.02 maggiore)	-	486 (12 RCT)[1,10,11,12,3,4,5,6,7,8,9]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[k,o,p]

Scala da: 0 a 72 Follow up: medio 7 settimane					
Ossessioni, Compulsioni valutato con: CY-BOCS - Compulsion scale, RBS-Compulsive subscale (punteggi minori indicano miglioramento). Scala da: 0 a 24 Follow up: medio 9.5 settimane	La media ossessioni, Compulsioni era **0** SD	SMD **0.38 SD inferiore** (0.86 inferiore a 0.09 maggiore)	-	253 (4 RCT)[2,5,6,7]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[c,e,q]

Spiegazioni

a. Abbassato di due livelli per alto rischio di distorsione in 9 trial per other bias, in 2 trial per selective reporting, in 2 trial per attrition bias, in un trial per allocation bias. Rischio non chiaro nella maggior parte dei trial per quanto riguarda selection bias, performance bias, detection bias e reporting bias.
b. Abbassato di un livello per riscontrata eterogeneità (I^2= 67%; p= 0,0008).
c. Abbassato di due livelli perché il campione studiato ha una bassa numerosità (<400) e c'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni.
d. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in 6 trial per other bias, in 1 trial per allocation concealment, in 1 trial per attrition bias, in 1 trial per selective reporting. Rischio non chiaro nella maggior parte dei trial per quanto riguarda selection bias, performance bias e reporting bias.
e. Abbassato di due livelli per riscontrata eterogeneità (I^2= 86%; p< 0,0001).
f. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in 1 trial per other bias e per rischio non chiaro di distorsione nella maggior parte dei domini per entrambi i trial.
g. Abbassato di un livello perché valutato tramite sotto-scale che misurano insieme anche altri domini.
h. Abbassato di un livello perché il campione studiato ha una bassa numerosità (<400).
i. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in 7 trial per other bias, in 2 trial per selective reporting, in un trial per selection bias e in un trial per attrition bias. Rischio non chiaro nella maggior parte dei trial per quanto riguarda selection bias, performance bias, detection bias e reporting bias.
j. Abbassato di un livello per riscontrata eterogeneità (I^2= 66%; p= 0,003).
k. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in 10 trial per other bias, in 2 trial per reporting bias, in 2 trial per attrition bias, e in un trial per selection bias. Rischio non chiaro nella maggior parte dei trial per quanto riguarda tutti i domini eccetto attrition bias.

l. Abbassato di un livello per riscontrata eterogeneità (I^2= 66%; p= 0,0006).
m. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in 3 trial per other bias (sponsorship) e in 1 trial per reporting bias. Rischio non chiaro nella maggior parte dei trial per quanto riguarda selection bias.
n. Abbassato di due livelli per riscontrata eterogeneità (I^2= 85%; p= 0,0001).
o. Abbassato di un livello per riscontrata eterogeneità (I^2= 65%; p= 0,001).
p. C'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che un non effetto.
q. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in 3 trial per other bias, in 1 trial per attrition bias. Rischio non chiaro nella maggior parte dei trial per quanto riguarda detection bias, performance bias e reporting bias.

Bibliografia

1. Harfterkamp M, van de Loo-Neus G, Minderaa RB, van der Gaag RJ, Escobar R, Schacht A, Pamulapati S, Buitelaar JK, Hoekstra PJ. A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2012 Jul;*51*(7):733-741
2. Arnold LE, Aman MG, Cook AM, Witwer AN, Hall KL, Thompson S, Ramadan Y. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *J American Academy of Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Oct; *45*(10):1196-1205
3. Handen BL, Aman MG, Arnold LE, Hyman SL, Tumuluru RV, Lecavalier L, Corbett-Dick P, Pan X, Hollway JA, Buchan-Page KA, Silverman LB, Brown NV, Rice RR Jr, Hellings J, Mruzek DW, McAuliffe-Bellin S, Hurt EA, Ryan MM, Levato L, Smith T. Atomoxetine, Parent Training, and Their Combination in Children With Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2015 Nov;54(11):905-915
4. NCT00498173. Effectiveness of Atomoxetine in Treating ADHD Symptoms in Children and Adolescents With Autism. clinicaltrial.gov; 2017
5. Ghuman JK, Aman MG, Lecavalier L, Riddle MA, Gelenberg A, Wright R, Rice S, Ghuman HS, Fort C. Randomized, placebo-controlled, crossover study of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in preschoolers with developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009 Aug;19(4):329-339
6. Scahill L, McCracken JT, King BH, Rockhill C, Shah B, Politte L, Sanders R, Minjarez M, Cowen J, Mullett J, Page C, Ward D, Deng Y, Loo S, Dziura J, McDougle CJ, Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network (2015). Extended-Release Guanfacine for Hyperactivity in Children With Autism Spectrum Disorder. *Am J Psychiatry*. 2015 Mar;172(12):1197-1206

7. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arc Gen Psychiatry*. 2005 Nov;62(11):1266-1274
8. Quintana H, Birmaher B, Stedge D, Lennon S, Freed J, Bridge J, Greenhill L. Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. *J Autism Dev Disord*. 1995 Jun;25(3):283-294
9. Pearson DA, Santos CW, Aman MG, Arnold LE, Casat CD, Mansour R, Lane DM, Loveland KA, Bukstein OG, Jerger SW, Factor P, Vanwoerden S, Perez E, Cleveland LA. Effects of extended release methylphenidate treatment on ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and associated behavior in children with autism spectrum disorders and ADHD symptoms. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013 Jun;23(5):337-51
10. Jaselskis CA, Cook EH Jr, Fletcher KE, Leventhal BL. Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1992 Oct;12(5):322-7
11. Handen BL, Johnson CR, Lubetsky M. Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Deve Disord*. 2000 Jun;30(3):245-255
12. Eslamzadeh M, Hebrani P, Behdani F, Dadgar Moghadam M, Panaghi L, *et al.* Assessment the Efficacy of Atomoxetine in Autism Spectrum Disorders: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, Iran. *J Psychiatry Behav Sci*. 2018; 12(2):e10596
13. Akhondzadeh S, Tajdar H, Mohammadi MR, Mohammadi M, Nouroozinejad GH, Shabstari OL, Ghelichnia HA. A double-blind placebo controlled trial of piracetam added to risperidone in patients with autistic disorder. *Child psychiatry Hum Dev*. 2008 Oct;39(3):237-245

APPENDICE B

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con placebo o nessun intervento	Rischio con psicolostimolanti e/o atomoxetina			
Autoaggressività - Evento avverso valutato con: Numero di partecipanti con l'evento avverso autoaggressività Follow up: medio 12 settimane	Popolazione in studio		**RR 2.62** (0.81 a 8.53)	122 (2 RCT)[1,2]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b,c]
	48 per 1.000	**125 per 1.000** (39 a 406)			
Eventi avversi gravi valutato con: Numero di eventi avversi gravi Follow up: medio 10.5 settimane	Popolazione in studio		non stimabile	344 (4 RCT)[1,2,3,4]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[d,e]
	0 per 1.000	**0 per 1.000** (0 a 0)			
Eventi avversi valutato con: partecipanti con eventi avversi Follow up: medio 8.5 settimane	Popolazione in studio		**RR 1.16** (0.92 a 1.46)	384 (5 RCT)[1,2,3,4,5]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[c,f,g]
	768 per 1.000	**891 per 1.000** (707 a 1.000)			
Dropout valutato con: Numero di partecipanti che hanno discontinuato il trattamento per qualsiasi causa Follow up: medio 8.5 settimane	Popolazione in studio		**RR 1.04** (0.49 a 2.22)	427 (6 RCT)[1,2,3,4,5,6]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[e,h]
	106 per 1.000	**111 per 1.000** (52 a 236)			
Dropout dovuti ad eventi avversi valutato con: Numero di partecipanti che hanno discontinuato il trattamento per eventi avversi Follow up: medio 10 settimane	Popolazione in studio		**RR 1.96** (0.37 a 10.41)	427 (6 RCT)[1,2,3,5,6,7]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[e,h]
	46 per 1.000	**91 per 1.000** (17 a 482)			

Bibliografia

1. NCT00498173 Effectiveness of Atomoxetine in Treating ADHD Symptoms in Children and Adolescents With Autism. clinicaltrial.gov; 2017
2. Scahill L, McCracken JT, King BH, Rockhill C, Shah B, Politte L, Sanders R, Minjarez M, Cowen J, Mullett J, Page C, Ward D, Deng Y, Loo S, Dziura J, McDougle CJ; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Extended-Release Guanfacine for Hyperactivity in Children With Autism Spectrum Disorder. *Am J Psychiatry*. 2015 Dec;172(12):1197-206
3. Harfterkamp M, van de Loo-Neus G,Minderaa RB, van der Gaag RJ, Escobar R, Schacht A, Pamulapati S, Buitelaar JK, Hoekstra PJ. A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry;* 2012 Jul;51(7):733-41
4. Handen BL, Aman MG, Arnold LE, Hyman SL, Tumuluru RV, Lecavalier L, Corbett-Dick P,Pan X, Hollway JA ,Buchan-Page KA, Silverman LB, Brown NV, Rice RR Jr, Hellings J, Mruzek DW, McAuliffe-Bellin S, Hurt EA, Ryan MM, Levato L, Smith T. Atomoxetine, Parent Training, and Their Combination in Children With Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 2015 Nov;54(11):905-15
5. Eslamzadeh M, Hebrani P, Behdani F, Dadgar Moghadam M, Panaghi L, *et al.* Assessment the Efficacy of Atomoxetine in Autism Spectrum Disorders: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, Iran. *J Psychiatry Behav Sci*. 2018; 12(2):e10596
6. Akhondzadeh S, Tajdar H,Mohammadi MR,Mohammadi M,Nouroozinejad GH,Shabstari OL,Ghelichnia HA. A double-blind placebo controlled trial of piracetam added to risperidone in patients with autistic disorder. Child Psychiatry Hum Dev; 2008 Sep;39(3):237-45
7. Handen BL, Johnson CR, Lubetsky M. Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord*; 2000 Jun;30(3):245-55

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in 1 trial per other bias e rischio di distorsione non chiaro nella maggior parte degli altri domini esclusi attrition bias e reporting bias.

b. Abbassato di due livelli perché il campione studiato ha una bassa numerosità (<400) e c'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni.

c. Abbassato di un livello perché il campione studiato ha un ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni.
d. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in 3 trial per other bias (sponsorship), in 1 trial per attrition bias e in 1 trial per reporting bias. Rischio di distorsione non chiaro nella maggior parte dei trial per quanto riguarda il performance bias.
e. Abbassato di due livelli perché il campione studiato ha una bassa numerosità (OIS not met) e c'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni.
f. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in 4 trial per other bias, in 1 trial per attrition bias, in 1 trial per reporting bias. Rischio non chiaro nella maggior parte dei trial per quanto riguarda selection bias, detection bias e performance bias.
g. Abbassato di due livelli per riscontrata eterogeneità (I^2= 87%; p< 0.00001).
h. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in 4 trial per other bias, in 1 trial per attrition bias, in 1 trial per reporting bias.

Tabella 1: Rischio relativo per eventi avversi per ogni psicostimolante vs placebo negli RCT inclusi (Review Manager 5.3).

OUTCOME O SOTTOGRUPPO	n° RCT	n° partecipanti*	STIMA DELL'EFFETTO
1.19 Eventi avversi gravi (SAE)	**7**	**464**	**3.09 [0.33, 28.62]**
1.19.1 Atomoxetina	4	314	3.00 [0.13, 68.57]
1.19.2 Metilfenidato	1	48	Not estimable
1.19.3 Guanfacina	1	62	3.19 [0.14, 75.49]
1.19.4 Piracetam	1	40	Not estimable
1.13 Perdita di appetito	**11**	**672**	**2.48 [1.51, 4.08]**
1.13.1 Atomoxetina	5	357	**1.91 [1.25, 2.91]**
1.13.2 Methylphenidate	4	213	3.64 [0.67, 19.77]
1.13.3 Piracetam	1	40	1.00 [0.07, 14.90]
1.13.4 Guanfacine	1	62	6.93 [1.70, 28.20]
1.14 Insonnia / sonno problematico	**4**	**236**	**1.77 [1.19, 2.64]**
1.14.1 Atomoxetina	2	76	1.95 [0.83, 4.60]
1.14.2 Methylphenidate	2	160	**1.72 [1.09, 2.70]**
1.15 Insonnia iniziale	**6**	**491**	**1.36 [0.82, 2.24]**
1.15.1 Atomoxetina	3	285	1.16 [0.73, 1.84]
1.15.2 Methylphenidate	2	144	4.96 [0.95, 26.04]
1.15.3 Guanfacine	1	62	1.60 [0.29, 8.92]
1.16 Risvegli precoci	**5**	**375**	**2.35 [0.85, 6.47]**
1.16.1 Atomoxetina	3	285	1.45 [0.32, 6.44]
1.16.2 Methylphenidate	1	28	5.00 [0.26, 95.61]
1.16.3 Guanfacine	1	62	**4.80 [1.13, 20.44]**
1.17 Autolesionismo	**3**	**238**	**2.40 [0.90, 6.39]**
1.17.1 Atomoxetina	1	60	2.14 [0.59, 7.77]
1.17.2 Methylphenidate	1	116	1.98 [0.34, 11.41]
1.17.3 Guanfacine	1	62	7.45 [0.40, 138.49]
1.18 Ansia	**7**	**375**	**1.23 [0.48, 3.13]**
1.18.1 Atomoxetina	2	100	0.65 [0.10, 4.31]
1.18.2 Methylphenidate	4	213	0.98 [0.45, 2.14]
1.18.3 Guanfacine	1	62	**9.60 [1.29, 71.29]**
1.19 Ferite accidentali	**1**	**60**	**0.21 [0.01, 4.26]**
1.19.1 Atomoxetina	1	60	0.21 [0.01, 4.26]
1.20 Aggressività	**4**	**347**	**0.83 [0.35, 1.98]**
1.20.1 Atomoxetina	3	285	0.61 [0.27, 1.38]
1.20.2 Guanfacine	1	62	2.67 [0.56, 12.72]
1.21 Visione offuscata	**2**	**94**	**1.38 [0.09, 21.01]**
1.21.1 Atomoxetina	1	32	0.33 [0.01, 7.62]
1.21.2 Guanfacine	1	62	5.32 [0.27, 106.54]
1.22 Bradicardia	**1**	**116**	**0.15 [0.01, 2.65]**
1.22.1 Methylphenidate	1	116	0.15 [0.01, 2.65]
1.23 Eventi avversi cardiaci, NOS	**1**	**128**	**3.00 [0.12, 72.29]**
1.23.1 Atomoxetina	1	128	3.00 [0.12, 72.29]
1.24 Cambiamenti nell'eloquio	**1**	**60**	**0.80 [0.20, 3.28]**
1.24.1 Atomoxetina	1	60	0.80 [0.20, 3.28]

1.25 Atteggiamento appiccicoso	**1**	**28**	**1.00 [0.07, 14.45]**
1.25.1 Methylphenidate	1	28	1.00 [0.07, 14.45]
1.26 Sintomi da raffreddore	**1**	**32**	**0.20 [0.01, 3.86]**
1.26.1 Atomoxetina	1	32	0.20 [0.01, 3.86]
1.27 Costipazione	**5**	**322**	**1.52 [0.69, 3.35]**
1.27.1 Piracetam	1	40	1.33 [0.34, 5.21]
1.27.2 Atomoxetina	3	220	1.29 [0.43, 3.92]
1.27.3 Guanfacine	1	62	3.73 [0.84, 16.57]
1.28 Tosse	**2**	**122**	**0.81 [0.26, 2.46]**
1.28.1 Atomoxetina	1	60	0.36 [0.04, 3.23]
1.28.2 Gunafacine	1	62	1.07 [0.29, 3.89]
1.29 Sonnolenza diurna	**6**	**271**	**2.55 [0.92, 7.08]**
1.29.1 Piracetam	1	40	0.78 [0.36, 1.68]
1.29.2 Atomoxetina	2	100	1.91 [0.74, 4.90]
1.29.3 Methylphenidate	2	69	3.14 [0.68, 14.44]
1.29.4 Guanfacine	1	62	**9.24 [3.12, 27.40]**
1.30 Umore depresso	**1**	**62**	**4.27 [0.51, 36.05]**
1.30.1 Guanfacine	1	62	4.27 [0.51, 36.05]
1.31 Diarrea	**5**	**379**	**0.73 [0.44, 1.23]**
1.31.1 Atomoxetina	4	317	0.68 [0.40, 1.15]
1.31.2 Guanfacine	1	62	7.45 [0.40, 138.49]
1.32 Disinibizione	**1**	**60**	**0.53 [0.05, 5.58]**
1.32.1 Atomoxetina	1	60	0.53 [0.05, 5.58]
1.33 Disobbedienza	**1**	**60**	**2.14 [0.20, 22.34]**
1.33.1 Atomoxetina	1	60	2.14 [0.20, 22.34]
1.34 Vertigini	**6**	**388**	**1.68 [0.60, 4.71]**
1.34.1 Atomoxetina	3	257	3.03 [0.63, 14.66]
1.34.2 Methylphenidate	2	69	0.55 [0.06, 5.18]
1.34.3 Guanfacine	1	62	1.60 [0.29, 8.92]
1.35 Secchezza delle fauci	**5**	**310**	**1.60 [0.54, 4.75]**
1.35.1 Piracetam	1	40	1.33 [0.34, 5.21]
1.35.2 Atomoxetina	2	160	0.89 [0.35, 2.25]
1.35.3 Methylphenidate	1	48	Not estimable
1.35.4 Guanfacine	1	62	**12.80 [1.77, 92.55]**
1.36 Sfogo emotivo	**2**	**176**	**3.55 [0.46, 27.34]**
1.36.1 Atomoxetina	1	60	1.78 [0.47, 6.80]
1.36.2 Methylphenidate	1	116	14.45 [0.82, 255.40]
1.37 Enuresi	**2**	**122**	**0.81 [0.19, 3.55]**
1.37.1 Atomoxetina	1	60	0.53 [0.05, 5.58]
1.37.2 Guanfacine	1	62	1.07 [0.16, 7.10]
1.38 Euforia	**2**	**108**	**0.45 [0.07, 2.97]**
1.38.1 Atomoxetina	1	60	0.53 [0.05, 5.58]
1.38.2 Methylphenidate	1	48	0.33 [0.01, 7.80]

1.39 Logorrea	**1**	**62**	**0.24 [0.06, 1.01]**
1.39.1 Guanfacine	1	62	0.24 [0.06, 1.01]
1.40 Affaticamento	**5**	**387**	**2.14 [0.82, 5.59]**
1.40.1 Piracetam	1	40	1.67 [0.46, 6.06]
1.40.2 Atomoxetina	3	285	1.44 [0.57, 3.69]
1.40.3 Guanfacine	1	62	**6.76 [2.22, 20.52]**
1.41 Febbre / piressia	**5**	**299**	**0.38 [0.12, 1.20]**
1.41.1 Atomoxetina	3	189	0.41 [0.08, 2.00]
1.41.2 Methylphenidate	1	48	0.33 [0.01, 7.80]
1.41.3 Guanfacine	1	62	0.36 [0.04, 3.23]
1.42 Arrossamento cutaneo transitorio	**2**	**92**	**4.05 [0.47, 35.26]**
1.42.1 Atomoxetina	2	92	4.05 [0.47, 35.26]
1.43 Disturbi gastrointestinali	**3**	**284**	**0.95 [0.33, 2.72]**
1.43.1 Atomoxetina	2	168	1.31 [0.21, 8.23]
1.43.2 Methylphenidate	1	116	0.66 [0.13, 3.46]
1.44 Tirarsi i capelli o la pelle / BFRB / pizzicarsi la pelle, mordersi le guance	**4**	**198**	**0.64 [0.19, 2.09]**
1.44.1 Atomoxetina	1	60	0.15 [0.01, 2.83]
1.44.2 Methylphenidate	2	76	1.34 [0.27, 6.69]
1.44.3 Guanfacine	1	62	0.36 [0.04, 3.23]
1.45 Sventolamento delle mani	**1**	**32**	**0.33 [0.01, 7.62]**
1.45.1 Atomoxetina	1	32	0.33 [0.01, 7.62]
1.46 Mal di testa	**9**	**602**	**1.16 [0.82, 1.64]**
1.46.1 Atomoxetina	5	355	1.08 [0.73, 1.59]
1.46.2 Methylphenidate	3	185	1.87 [0.10, 33.86]
1.46.3 Guanfacine	1	62	1.60 [0.65, 3.95]
1.47 Iperattività	**1**	**128**	**1.30 [0.62, 2.75]**
1.47.1 Atomoxetina	1	128	1.30 [0.62, 2.75]
1.48 Ipertensione	**1**	**128**	**0.33 [0.01, 8.03]**
1.48.1 Atomoxetina	1	128	0.33 [0.01, 8.03]
1.49 Risata inappropriata	**1**	**32**	**0.33 [0.01, 7.62]**
1.49.1 Atomoxetina	1	32	0.33 [0.01, 7.62]
1.50 Aumento dell'appetito	**5**	**322**	**1.02 [0.49, 2.14]**
1.50.1 Piracetam	1	40	1.17 [0.48, 2.86]
1.50.2 Atomoxetina	3	220	0.58 [0.10, 3.49]
1.50.3 Guanfacine	1	62	1.07 [0.16, 7.10]
1.51 Aumento delle energie	**1**	**62**	**1.60 [0.65, 3.95]**
1.51.1 Guanfacine	1	62	1.60 [0.65, 3.95]
1.52 Incremento dell'attività motoria / comportamento, linguaggio ripetitivo	**6**	**454**	**0.62 [0.24, 1.55]**
1.52.1 Atomoxetina	4	317	0.45 [0.11, 1.88]
1.52.2 Methylphenidate	2	137	0.96 [0.50, 1.85]
1.53 Aumento delle stereotipie / comportamento, linguaggio ripetitivo	**5**	**314**	**1.06 [0.61, 1.85]**
1.53.1 Atomoxetina	1	60	1.07 [0.16, 7.10]
1.53.2 Methylphenidate	3	192	1.31 [0.41, 4.16]
1.53.3 Guanfacine	1	62	1.78 [0.46, 6.80]

1.54 Influenza	**2**	**157**	**3.42 [0.55, 21.39]**
1.54.1 Atomoxetina	2	157	3.42 [0.55, 21.39]
1.55 Aumentata irritabilità	**9**	**535**	**1.45 [0.95, 2.23]**
1.55.1 Atomoxetina	4	260	1.52 [0.78, 2.98]
1.55.2 Methylphenidate	4	213	1.13 [0.60, 2.15]
1.55.3 Guanfacine	1	62	**3.91 [1.21, 12.67]**
1.56 Cambiamenti dell'umore	**2**	**168**	**2.51 [0.17, 37.44]**
1.56.1 Atomoxetina	2	168	2.51 [0.17, 37.44]
1.57 Sonnolenza mattutina	**1**	**40**	**1.38 [0.71, 2.68]**
1.57.1 Piracetam	1	40	1.38 [0.71, 2.68]
1.58 Mialgia	**1**	**97**	**7.14 [0.38, 134.69]**
1.58.1 Atomoxetina	1	97	7.14 [0.38, 134.69]
1.59 Congestione nasale / raffreddore	**1**	**60**	**2.14 [0.42, 10.80]**
1.59.1 Atomoxetina	1	60	2.14 [0.42, 10.80]
1.60 Nausea e vomito	**8**	**488**	**1.73 [1.14, 2.61]**
1.60.1 Atomoxetina	5	357	**1.82 [1.18, 2.81]**
1.60.2 Methylphenidate	2	69	1.00 [0.07, 15.08]
1.60.3 Guanfacine	1	62	1.07 [0.23, 4.88]
1.61 Nervosismo / agitazione	**4**	**256**	**1.10 [0.48, 2.56]**
1.61.1 Piracetam	1	40	0.50 [0.05, 5.08]
1.61.2 Methylphenidate	1	28	3.00 [0.13, 67.91]
1.61.3 Atomoxetina	2	188	1.96 [0.20, 19.00]
1.62 Incubi o sogni vividi	**2**	**122**	**1.48 [0.38, 5.75]**
1.62.1 Atomoxetina	1	60	1.07 [0.23, 4.88]
1.62.2 Guanfacine	1	62	5.32 [0.27, 106.54]
1.63 Inclinazione al pianto	**1**	**28**	**3.00 [0.13, 67.91]**
1.63.1 Methylphenidate	1	28	3.00 [0.13, 67.91]
1.64 Rash	**4**	**270**	**1.15 [0.60, 2.22]**
1.64.1 Atomoxetina	2	160	1.28 [0.61, 2.68]
1.64.2 Methylphenidate	1	48	3.00 [0.13, 70.16]
1.64.3 Guanfacine	1	62	0.53 [0.11, 2.70]
1.65 Produzione di rumori ripetitivi	**1**	**32**	**0.33 [0.01, 7.62]**
1.65.1 Atomoxetina	1	32	0.33 [0.01, 7.62]

1.65 Produzione di rumori ripetitivi	**1**	**32**	**0.33 [0.01, 7.62]**
1.65.1 Atomoxetina	1	32	0.33 [0.01, 7.62]
1.66 Sensibilità al rumore	**1**	**28**	**0.33 [0.01, 7.55]**
1.66.1 Methylphenidate	1	28	0.33 [0.01, 7.55]
1.67Atteggiamento sciocco	**1**	**62**	**0.64 [0.17, 2.45]**
1.67.1 Guanfacine	1	62	0.64 [0.17, 2.45]
1.68 Sguardo fisso	**1**	**48**	**0.25 [0.03, 2.08]**
1.68.1 Methylphenidate	1	48	0.25 [0.03, 2.08]
1.69 Tachicardia	**2**	**160**	**2.61 [0.49, 13.88]**
1.69.1 Atomoxetina	2	160	2.61 [0.49, 13.88]
1.70 Inclinazione al pianto / tristezza / depressione	**6**	**335**	**1.85 [0.75, 4.58]**
1.70.1 Atomoxetina	1	60	0.36 [0.04, 3.23]
1.70.2 Methylphenidate	4	213	1.79 [0.58, 5.50]
1.70.3 Guanfacine	1	62	**4.27 [1.33, 13.65]**
1.71 Tic / movimenti ripetitivi della bocca e della lingua	**7**	**359**	**1.01 [0.56, 1.84]**
1.71.1 Atomoxetina	3	200	1.11 [0.51, 2.42]
1.71.2 Methylphenidate	3	97	1.12 [0.33, 3.86]
1.71.3 Guanfacine	1	62	0.53 [0.05, 5.58]
1.72 Stanchezza/ sonnolenza / affaticamento	**3**	**176**	**1.71 [0.92, 3.20]**
1.72.1 Atomoxetina	1	32	1.71 [0.92, 3.20]
1.72.2 Methylphenidate	2	144	Not estimable
1.73 Tremore	**2**	**160**	**0.31 [0.05, 1.90]**
1.73.1 Atomoxetina	2	160	0.31 [0.05, 1.90]
1.74 Disinteresse / ritiro sociale	**4**	**225**	**0.79 [0.40, 1.57]**
1.74.1 Atomoxetina	1	60	0.27 [0.03, 2.25]
1.74.2 Methylphenidate	3	165	0.90 [0.43, 1.86]
1.75 Disturbi gastrici / mal di stomaco	**9**	**592**	**2.57 [1.64, 4.04]**
1.75.1 Atomoxetina	4	317	**2.51 [1.46, 4.29]**
1.75.2 Methylphenidate	4	213	**3.80 [1.08, 13.35]**
1.75.3 Guanfacine	1	62	2.13 [0.72, 6.36]
1.76 Debolezza	**1**	**62**	**3.20 [0.35, 29.10]**
1.76.1 Guanfacine	1	62	3.20 [0.35, 29.10]

Legenda: *in rosso sono riportati i risultati statisticamente significativi (p<0,05)*

** I partecipanti possono superare talvolta il numero dei randomizzati a quel farmaco, perché negli RCT con disegno crossover sono contati due volte.*

APPENDICE C

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove	Commenti
	Rischio con placebo o nessun intervento	Rischio con psicolostimolanti e/o atomoxetina				
Dropout (Dropout) valutato con: Numero di partecipanti che hanno discontinuato il trattamento per qualsiasi causa Follow up: medio 8,5 settimane	Popolazione in studio		**RR 1.04** (0.49 a 2.22)	427 (6 RCT)[1,2,3,4,5,6]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b]	Gli psicostimolanti e/o atomoxetina potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sui dropout, ma le prove sono molto incerte.
	106 per 1.000	**111 per 1.000** (52 a 236)				
Dropout dovuti ad eventi avversi (Dropout da EA) valutato con: Numero di partecipanti che hanno discontinuato il trattamento per eventi avversi Follow up: medio 10 settimane	Popolazione in studio		**RR 1.96** (0.37 a 10.41)	427 (6 RCT)[1,2,3,4,6,7]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b]	Gli psicostimolanti e/o atomoxetina potrebbero aumentare i dropout dovuti ad eventi avversi, ma la prove sono molto incerte.
	46 per 1.000	**91 per 1.000** (17 a 482)				

Spiegazioni

a) Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in 4 trial per other bias, in 1 trial per attrition bias, in 1 trial per reporting bias.

b) Abbassato di due livelli perché il campione studiato ha una bassa numerosità (OIS not met) e c'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni.

Bibliografia

1. NCT00498173. Effectiveness of Atomoxetine in Treating ADHD Symptoms in Children and Adolescents With Autism. clinicaltrial.gov; 2017.

2. Harfterkamp M, van de Loo-Neus G, Minderaa RB, van der Gaag RJ, Escobar R, Schacht A, Pamulapati S, Buitelaar JK, Hoekstra PJ. A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012 Jul;51(7):733–741
3. Eslamzadeh M, Hebrani P, Behdani F, Dadgar Moghadam M, Panaghi L, *et al.* Assessment the Efficacy of Atomoxetine in Autism Spectrum Disorders: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Iran J Psychiatry Behav Sci*. 2018;12(2):e10596
4. Akhondzadeh S, Tajdar H, Mohammadi MR, Mohammadi M, Nouroozinejad GH, Shabstari OL, Ghelichnia HA. A double-blind placebo controlled trial of piracetam added to risperidone in patients with autistic disorder. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2008 Sep;39(3):237-45
5. Handen BL, Aman MG, Arnold LE, Hyman SL, Tumuluru RV, Lecavalier L, Corbett-Dick P, Pan X, Hollway JA, Buchan-Page KA, Silverman LB, Brown NV, Rice RR Jr, Hellings J, Mruzek DW, McAuliffe-Bellin S, Hurt EA, Ryan MM, Levato L, Smith T. Atomoxetine, Parent Training, and Their Combination in Children With Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015 Nov;54(11):905-15
6. Scahill L, McCracken JT, King BH, Rockhill C, Shah B, Politte L, Sanders R, Minjarez M, Cowen J, Mullett J, Page C, Ward D, Deng Y, Loo S, Dziura J, McDougle CJ; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Extended-Release Guanfacine for Hyperactivity in Children With Autism Spectrum Disorder. *Am J Psychiatr*y. 2015 Dec;172(12):1197-206
7. Handen BL, Johnson CR, Lubetsky M. Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord*. 2000 Jun;30(3):245-55

Tabella GRADE delle evidenze

Valutazione della qualità							№ di partecipanti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di applicabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	psicostimolanti e/o atomoxetina	placebo o nessun intervento	Relativo (95% IC)	Assoluto (95% IC)		
Iperattività, Inattenzione, Oppositività, Disturbi del Comportamento (follow up: medio 7.8 settimane; valutato con: ABC Hyperactivity, Nisonger Child Behavior Rating Form (punteggi minori indicano miglioramento); scala da: 0 a 48												
11 [1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11]	studi randomizzati	molto serio [a]	serio [b]	non importante	non importante	nessuno	226	233	-	SMD **0.58 SD inferiore** (0.76 inferiore a 0.39 inferiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Qualità della vita (follow up: medio 8 settimane; valutato con: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) (punteggi maggiori indicano miglioramento); scala da: 0 a 100												
1 [4]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio [c]	nessuno	25	29	-	SMD **0.12 SD maggiore** (0.15 inferiore a 0.38 maggiore)	⊕⊕◯◯ BASSA	CRITICO
Funzionamento globale, Miglioramento globale (follow up: medio 7.4 settimane; valutato con: Children Global Assessment Scale (CGAS), Peds QL-Family functioning, Home Situations Questionnaires-S, Clinical Global Impression (CGI), ABC Community. Punteggi minori indicano miglioramento; scala da: 0 a 100												
8 [1,3,4,5,9,10,12,13]	studi randomizzati	molto serio [d]	molto serio [e]	non importante	non importante	nessuno	174	181	-	SMD **0.47 SD inferiore** (0.77 inferiore a 0.17 inferiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Autoaggressività (follow up: medio 9 settimane; valutato con: Repetitive Behavior Scale-self injury subscale (RBS), Nisonger Child Behavior Rating Form- self injurious/stereotypic subscale (Punteggi minori indicano miglioramento); scala da: 0 a 24												

Valutazione della qualità							№ di partecipanti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di applicabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	psicostimolanti e/o atomoxetina	placebo o nessun intervento	Relativo (95% IC)	Assoluto (95% IC)		
2 [2,5]	studi randomizzati	serio [f]	non importante	serio [g]	serio [h]	nessuno	14	14	-	SMD **0.48 SD inferiore** (0.84 inferiore a 0.11 inferiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO

Autoaggressività - Evento avverso (follow up: medio 12 settimane; valutato con: Numero di partecipanti con l'evento avverso autoaggressività)

2 [4,6]	studi randomizzati	serio [i]	non importante	non importante	molto serio [c,j]	nessuno	9/59 (15.3%)	3/63 (4.8%)	RR 2.62 (0.81 a 8.53)	**77 più per 1,000** (da 9 meno a 359 più)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO

Dis-regolazione emotiva (Irritabilità) (follow up: medio 7 settimane; valutato con: ABC Irritability (punteggi minori indicano miglioramento); scala da: 0 a 45

8 [2,3,4,6,8,9,10,11]	studi randomizzati	molto serio [k]	serio [l]	non importante	non importante	nessuno	199	207	-	SMD **0.22 SD inferiore** (0.41 inferiore a 0.03 inferiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	IMPORTANTE

Sintomatologia core ASD (comunicazione sociale, interazione sociale) (follow up: medio 7.4 settimane; valutato con: ABC- social withdrawal, N-CBRF- Self isolative ritualistic subscale), CARS- Relationship to people (punteggi minori indicano miglioramento); scala da: 0 a 48

Valutazione della qualità							№ di partecipanti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di applicabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	psicostimolanti e/o atomoxetina	placebo o nessun intervento	Relativo (95% IC)	Assoluto (95% IC)		
12 [1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12]	studi randomizzati	molto serio [m]	serio [n]	non importante	non importante	nessuno	247	254	-	SMD **0.03 SD inferiore** (0.2 inferiore a 0.13 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	IMPORTANTE

Ansia (follow up: medio 7 settimane; valutato con: Pediatric Anxiety Rating Scale, CASI Anxiety, CARS - Fear and nervousness, CSBQ-Fear of changes subscale (punteggi minori indicano miglioramento); scala da: 0 a 60

4 [1,4,6,12]	studi randomizzati	serio [o]	serio [p]	non importante	molto serio [c]	nessuno	123	130	-	SMD **0.05 SD inferiore** (0.39 inferiore a 0.28 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	IMPORTANTE

Sintomatologia core ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi) (follow up: medio 7 settimane; valutato con: ABC-Stereotypy, Stereotyped Behavioral Scale (SBS)-severity, CARS-body use (punteggi minori indicano miglioramento); scala da: 0 a 72

12 [1,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12]	studi randomizzati	molto serio [m]	serio [q]	non importante	serio [r]	nessuno	244	242	-	SMD **0.15 SD inferiore** (0.31 inferiore a 0.02 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	IMPORTANTE

Ossessioni, Compulsioni (follow up: medio 9.5 settimane; valutato con: CY-BOCS - Compulsion scale, RBS- Compulsive subscale (punteggi minori indicano miglioramento); scala da: 0 a 24

Valutazione della qualità							№ di partecipanti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di applicabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	psicostimolanti e/o atomoxetina	placebo o nessun intervento	Relativo (95% IC)	Assoluto (95% IC)		
4 [2,5,6,7]	studi randomizzati	serio [s]	molto serio [e]	non importante	serio [c]	nessuno	123	130	-	SMD **0.38 SD inferiore** (0.86 inferiore a 0.09 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	IMPORTANTE

Eventi avversi gravi (follow up: medio 10.5 settimane; valutato con: Numero di eventi avversi gravi)

4 [1,3,4,6]	studi randomizzati	serio [t]	non importante	non importante	molto serio [u]	nessuno	1/170 (0.6%)	0/174 (0.0%)	non stimabile		⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO

Eventi avversi (follow up: medio 8.5 settimane; valutato con: partecipanti con eventi avversi)

5 [1,3,4,6,12]	studi randomizzati	molto serio [v]	molto serio [w]	non importante	serio [j]	nessuno	166/190 (87.4%)	149/194 (76.8%)	RR 1.16 (0.92 a 1.46)	**123 più per 1,000** (da 61 meno a 353 più)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO

Dropout (follow up: medio 8.5 settimane; valutato con: Numero di partecipanti che hanno discontinuato il trattamento per qualsiasi causa)

6 [1,3,4,6,12,13]	studi randomizzati	serio [x]	non importante	non importante	molto serio [u]	nessuno	21/211 (10.0%)	23/216 (10.6%)	RR 1.04 (0.49 a 2.22)	**4 più per 1,000** (da 54 meno a 130 più)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	IMPORTANTE

Dropout dovuti ad eventi avversi (follow up: medio 10 settimane; valutato con: Numero di partecipanti che hanno discontinuato il trattamento per eventi avversi)

Valutazione della qualità							№ di partecipanti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di applicabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	psicostimolanti e/o atomoxetina	placebo o nessun intervento	Relativo (95% IC)	Assoluto (95% IC)		
6 [1,4,6,11,12,13]	studi randomizzati	serio [x]	non importante	non importante	molto serio [u]	nessuno	12/211 (5.7%)	10/216 (4.6%)	RR 1.96 (0.37 a 10.41)	**44 più per 1,000** (da 29 meno a 436 più)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	IMPORTANT

Spiegazioni

a. Abbassato di due livelli per alto rischio di distorsione in 9 trial per other bias, in 2 trial per selective reporting, in 2 trial per attrition bias, in un trial per allocation bias. Rischio non chiaro nella maggior parte dei trial per quanto riguarda selection bias, performance bias, detection bias e reporting bias.

b. Abbassato di un livello per riscontrata eterogeneità (I2= 67%; p= 0,0008) .

c. Abbassato di due livelli perché il campione studiato ha una bassa numerosità (<400) e c'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni.

d. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in 6 trial per other bias, in 1 trial per allocation concealment, in 1 trial per attrition bias, in 1 trial per selective reporting. Rischio non chiaro nella maggior parte dei trial per quanto riguarda selection bias, performance bias e reporting bias.

e. Abbassato di due livelli per riscontrata eterogeneità (I^2= 86%; p< 0,0001).

f. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in 1 trial per other bias e per rischio non chiaro di distorsione nella maggior parte dei domini per entrambi i trial.

g. Abbassato di un livello perché valutato tramite sotto-scale che misurano insieme anche altri domini.

h. Abbassato di un livello perché il campione studiato ha una bassa numerosità (<400).

i. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in 1 trial per other bias e rischio di distorsione non chiaro nella maggior parte degli altri domini esclusi attrition bias e reporting bias.

j. Abbassato di un livello perché il campione studiato ha un ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni.

k. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in 7 trial per other bias, in 2 trial per selective reporting, in un trial per selection bias e in un trial per attrition bias. Rischio non chiaro nella maggior parte dei trial per quanto riguarda selection bias, performance bias, detection bias e reporting bias.

l. Abbassato di un livello per riscontrata eterogeneità (I^2= 66%; p= 0,003).

m. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in 10 trial per other bias, in 2 trial per reporting bias, in 2 trial per attrition bias, e in un trial per selection bias. Rischio non chiaro nella maggior parte dei trial per quanto riguarda tutti i domini eccetto attrition bias.
n. Abbassato di un livello per riscontrata eterogeneità (I^2= 66%; p= 0,0006).
o. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in 3 trial per other bias (sponsorship) e in 1 trial per reporting bias. Rischio non chiaro nella maggior parte dei trial per quanto riguarda selection bias.
p. Abbassato di due livelli per riscontrata eterogeneità (I^2= 85%; p= 0,0001).
q. Abbassato di un livello per riscontrata eterogeneità (I^2= 65%; p= 0,001).
r. C'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che un non effetto.
s. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in 3 trial per other bias, in 1 trial per attrition bias. Rischio non chiaro nella maggior parte dei trial per quanto riguarda detection bias, performance bias e reporting bias.
t. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in 3 trial per other bias (sponsorship), in 1 trial per attrition bias e in 1 trial per reporting bias. Rischio di distorsione non chiaro nella maggior parte dei trial per quanto riguarda il performance bias.
u. Abbassato di due livelli perché il campione studiato ha una bassa numerosità (OIS not met) e c'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni.
v. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in 4 trial per other bias, in 1 trial per attrition bias, in 1 trial per reporting bias. Rischio non chiaro nella maggior parte dei trial per quanto riguarda selection bias, detection bias e performance bias.
w. Abbassato di due livelli per riscontrata eterogeneità (I^2= 87%; p< 0,00001).
x. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in 4 trial per other bias, in 1 trial per attrition bias, in 1 trial per reporting bias.

Bibliografia

1. Harfterkamp M, van de Loo-Neus G, Minderaa RB, van der Gaag RJ, Escobar R, Schacht A, Pamulapati S, Buitelaar JK, Hoekstra PJ. A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012 Jul;51(7):733-741
2. Arnold LE, Aman MG, Cook AM, Witwer AN, Hall KL, Thompson S, Ramadan Y. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Oct;45(10):11961205
3. Handen BL, Aman MG, Arnold LE, Hyman SL, Tumuluru RV, Lecavalier L, Corbett-Dick P, Pan X, Hollway JA, Buchan-Page KA, Silverman LB, Brown NV, Rice RR, Jr, Hellings J, Mruzek DW, McAuliffe-Bellin S, Hurt EA, Ryan MM, Levato L, Smith T. Atomoxetine, Parent Training, and Their Combination in Children With Autism Spectrum Disorder

and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015 Nov;54(11):905-915

4. NCT00498173. Effectiveness of Atomoxetine in Treating ADHD Symptoms in Children and Adolescents With Autism. clinicaltrial.gov; 2017.
5. Ghuman J K, Aman MG, Lecavalier L, Riddle MA, Gelenberg A, Wright R, Rice S, Ghuman HS, Fort C. Randomized, placebo-controlled, crossover study of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in preschoolers with developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacology*. 2009 Aug:19(4):329-339
6. Scahill L, McCracken JT, King BH, Rockhill C, Shah B, Politte L, Sanders R, Minjarez M, Cowen J, Mullett J, Page C, Ward D, Deng Y, Loo S, Dziura J, McDougle CJ, Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Extended-Release Guanfacine for Hyperactivity in Children with Autism Spectrum Disorder. *Am J Psychiatry.* 2015 Mar;172(12):1197-1206
7. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen psychiatry.* 2005 Nov;62(11):1266-1274
8. Quintana H, Birmaher B, Stedge D, Lennon S, Freed J, Bridge J, Greenhill L. Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. *J Autism Dev Disord*. 1995 Jun;25(3):283-94
9. Pearson DA, Santos CW, Aman MG, Arnold LE, Casat CD, Mansour R, Lane DM, Loveland KA, Bukstein OG, Jerger SW, Factor P, Vanwoerden S, Perez E, Cleveland LA. Effects of extended release methylphenidate treatment on ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and associated behavior in children with autism spectrum disorders and ADHD symptoms. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013 Jun;23(5):337-51
10. Jaselskis CA, Cook EH Jr, Fletcher KE, Leventhal BL. Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1992 Oct;12(5):322-7
11. Handen BL, Johnson CR, Lubetsky M. Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord*. 2000 Jun;30(3):245-55
12. Eslamzadeh M, Hebrani P, Behdani F, Dadgar Moghadam M, Panaghi L, et al. Assessment the Efficacy of Atomoxetine in Autism Spectrum Disorders: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, *Iran J Psychiatry Behav Sci*. 2018; 12(2):e10596
13. Akhondzadeh S, Tajdar H, Mohammadi MR, Mohammadi M, Nouroozinejad GH, Shabstari OL, Ghelichnia HA. A double-blind placebo controlled trial of piracetam added to risperidone in patients with autistic disorder. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2008 Sep;39(3):237-45

FOREST PLOT

Iperattività, inattenzione, opposività, disturbi del comportamento

Qualità di Vita (QoL)

Funzionamento globale

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.11.1 Atomoxetine				
Eslamzadeh 2018	0.0662	0.1583	13.5%	0.07 [-0.24, 0.38]
Handen 2015	-0.2639	0.0899	15.0%	-0.26 [-0.44, -0.09]
Harfterkamp 2012	-0.3719	0.1096	14.6%	-0.37 [-0.59, -0.16]
NCT00498173	-0.1101	0.1365	14.0%	-0.11 [-0.38, 0.16]
Subtotal (95% CI)			**57.2%**	**-0.20 [-0.37, -0.03]**
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 6.07, df = 3 (P = 0.11); I² = 51%				
Test for overall effect: Z = 2.33 (P = 0.02)				
1.11.2 Methylphenidate				
Ghuman 2009	-0.7578	0.2929	10.0%	-0.76 [-1.33, -0.18]
Pearson 2013	-1.0667	0.2287	11.7%	-1.07 [-1.51, -0.62]
Subtotal (95% CI)			**21.7%**	**-0.95 [-1.30, -0.60]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.69, df = 1 (P = 0.41); I² = 0%				
Test for overall effect: Z = 5.27 (P < 0.00001)				
1.11.3 Clonidine				
Jaselskis 1992	0.0741	0.3166	9.4%	0.07 [-0.55, 0.69]
Subtotal (95% CI)			**9.4%**	**0.07 [-0.55, 0.69]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 0.23 (P = 0.81)				
1.11.4 Piracetam				
Akhondzadeh 2007	-1.4906	0.2297	11.7%	-1.49 [-1.94, -1.04]
Subtotal (95% CI)			**11.7%**	**-1.49 [-1.94, -1.04]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 6.49 (P < 0.00001)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**-0.47 [-0.77, -0.17]**
Heterogeneity: Tau² = 0.15; Chi² = 49.15, df = 7 (P < 0.00001); I² = 86%				
Test for overall effect: Z = 3.05 (P = 0.002)				
Test for subgroup differences: Chi² = 39.49, df = 3 (P < 0.00001), I² = 92.4%				

Autoaggressività

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.8.1 Atomoxetina				
Arnold 2006	-0.6534	0.2463	53.1%	-0.65 [-1.14, -0.17]
Subtotal (95% CI)			**53.1%**	**-0.65 [-1.14, -0.17]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 2.65 (P = 0.008)				
1.8.2 Metilfenidato				
Ghuman 2009	-0.279	0.2632	46.9%	-0.28 [-0.79, 0.24]
Subtotal (95% CI)			**46.9%**	**-0.28 [-0.79, 0.24]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 1.06 (P = 0.29)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**-0.48 [-0.84, -0.11]**
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 1.08, df = 1 (P = 0.30); I² = 7%				
Test for overall effect: Z = 2.56 (P = 0.01)				
Test for subgroup differences: Chi² = 1.08, df = 1 (P = 0.30), I² = 7.3%				

Autoaggressività–eventi avversi

Study or Subgroup	Psicostimolanti Events	Psicostimolanti Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.9.1 Atomoxetina						
NCT00498173	6	29	3	31	83.7%	2.14 [0.59, 7.77]
Subtotal (95% CI)		**29**		**31**	**83.7%**	**2.14 [0.59, 7.77]**
Total events	6		3			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.15 (P = 0.25)						
1.9.3 Guanfacina						
Scahill 2015	3	30	0	32	16.3%	7.45 [0.40, 138.49]
Subtotal (95% CI)		**30**		**32**	**16.3%**	**7.45 [0.40, 138.49]**
Total events	3		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.35 (P = 0.18)						
Total (95% CI)		**59**		**63**	**100.0%**	**2.62 [0.81, 8.53]**
Total events	9		3			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.61, df = 1 (P = 0.43); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.60 (P = 0.11)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.59, df = 1 (P = 0.44), I² = 0%						

Dis-regolazione emotiva (Irritabilità)

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.10.1 Atomoxetina				
Arnold 2006	-0.1116	0.2243	9.4%	-0.11 [-0.55, 0.33]
Handen 2015	-0.0531	0.0885	16.7%	-0.05 [-0.23, 0.12]
Harfterkamp 2012	-0.0939	0.1062	15.7%	-0.09 [-0.30, 0.11]
NCT00498173	0.2544	0.1346	14.1%	0.25 [-0.01, 0.52]
Subtotal (95% CI)			**55.9%**	**-0.00 [-0.16, 0.16]**
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 4.92, df = 3 (P = 0.18); I² = 39%				
Test for overall effect: Z = 0.02 (P = 0.99)				
1.10.2 Metilfenidato				
Handen 2000	-0.6017	0.2806	7.3%	-0.60 [-1.15, -0.05]
Pearson 2013	-0.6119	0.1989	10.6%	-0.61 [-1.00, -0.22]
Quintana 1995	-0.6151	0.3084	6.4%	-0.62 [-1.22, -0.01]
Subtotal (95% CI)			**24.3%**	**-0.61 [-0.89, -0.33]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.00, df = 2 (P = 1.00); I² = 0%				
Test for overall effect: Z = 4.25 (P < 0.0001)				
1.10.3 Clonidina				
Jaselskis 1992	-0.6418	0.3473	5.5%	-0.64 [-1.32, 0.04]
Subtotal (95% CI)			**5.5%**	**-0.64 [-1.32, 0.04]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 1.85 (P = 0.06)				
1.10.4 Guanfacina				
Scahill 2015	-0.2633	0.1292	14.4%	-0.26 [-0.52, -0.01]
Subtotal (95% CI)			**14.4%**	**-0.26 [-0.52, -0.01]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 2.04 (P = 0.04)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**-0.22 [-0.41, -0.03]**
Heterogeneity: Tau² = 0.05; Chi² = 23.44, df = 8 (P = 0.003); I² = 66%				
Test for overall effect: Z = 2.29 (P = 0.02)				
Test for subgroup differences: Chi² = 16.14, df = 3 (P = 0.001), I² = 81.4%				

Sintomatologia core ASD (comunicazione sociale, interazione sociale)

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.7.1 Atomoxetina				
Arnold 2006	-0.105	0.2242	7.0%	-0.10 [-0.54, 0.33]
Eslamzadeh 2018	-0.4884	0.1673	8.9%	-0.49 [-0.82, -0.16]
Handen 2015	0.3845	0.0916	12.0%	0.38 [0.20, 0.56]
Harfterkamp 2012	-0.0456	0.1061	11.4%	-0.05 [-0.25, 0.16]
NCT00498173	-0.2516	0.1345	10.3%	-0.25 [-0.52, 0.01]
Subtotal (95% CI)			**49.5%**	**-0.09 [-0.40, 0.23]**
Heterogeneity: Tau² = 0.11; Chi² = 29.83, df = 4 (P < 0.00001); I² = 87%				
Test for overall effect: Z = 0.53 (P = 0.59)				
1.7.2 Metilfenidato				
Ghuman 2009	0.0652	0.2393	6.5%	0.07 [-0.40, 0.53]
Handen 2000	-0.1323	0.2593	5.9%	-0.13 [-0.64, 0.38]
Pearson 2013	-0.1083	0.1831	8.4%	-0.11 [-0.47, 0.25]
Quintana 1995	0.1659	0.2848	5.3%	0.17 [-0.39, 0.72]
RUPP 2005	-0.05	0.16	9.2%	-0.05 [-0.36, 0.26]
Subtotal (95% CI)			**35.3%**	**-0.03 [-0.22, 0.15]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.98, df = 4 (P = 0.91); I² = 0%				
Test for overall effect: Z = 0.37 (P = 0.71)				
1.7.3 Clonidina				
Jaselskis 1992	-0.1145	0.3173	4.6%	-0.11 [-0.74, 0.51]
Subtotal (95% CI)			**4.6%**	**-0.11 [-0.74, 0.51]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 0.36 (P = 0.72)				
1.7.4 Guanfacina				
Scahill 2015	0.1702	0.1279	10.5%	0.17 [-0.08, 0.42]
Subtotal (95% CI)			**10.5%**	**0.17 [-0.08, 0.42]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 1.33 (P = 0.18)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**-0.03 [-0.20, 0.13]**
Heterogeneity: Tau² = 0.05; Chi² = 32.70, df = 11 (P = 0.0006); I² = 66%				
Test for overall effect: Z = 0.38 (P = 0.70)				
Test for subgroup differences: Chi² = 2.31, df = 3 (P = 0.51), I² = 0%				

Ansia

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.15.1 Atomoxetine				
Eslamzadeh 2018	0.5489	0.1696	23.0%	0.55 [0.22, 0.88]
Harfterkamp 2012	-0.3213	0.1041	26.7%	-0.32 [-0.53, -0.12]
NCT00498173	-0.267	0.1385	24.8%	-0.27 [-0.54, 0.00]
Subtotal (95% CI)			**74.5%**	**-0.03 [-0.52, 0.46]**
Heterogeneity: Tau² = 0.17; Chi² = 20.37, df = 2 (P < 0.0001); I² = 90%				
Test for overall effect: Z = 0.11 (P = 0.91)				
1.15.2 Guanfacine				
Scahill 2015	-0.112	0.1274	25.5%	-0.11 [-0.36, 0.14]
Subtotal (95% CI)			**25.5%**	**-0.11 [-0.36, 0.14]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 0.88 (P = 0.38)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**-0.05 [-0.39, 0.28]**
Heterogeneity: Tau² = 0.10; Chi² = 20.40, df = 3 (P = 0.0001); I² = 85%				
Test for overall effect: Z = 0.32 (P = 0.75)				
Test for subgroup differences: Chi² = 0.09, df = 1 (P = 0.76), I² = 0%				

Stereotipie

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.1.1 Atomoxetina				
Arnold 2006	-0.3333	0.2297	6.9%	-0.33 [-0.78, 0.12]
Eslamzadeh 2018	0.3697	0.1634	9.3%	0.37 [0.05, 0.69]
Handen 2015	0.061	0.0885	12.5%	0.06 [-0.11, 0.23]
Harfterkamp 2012	0	0.1125	11.5%	0.00 [-0.22, 0.22]
NCT00498173	-0.1206	0.1329	10.6%	-0.12 [-0.38, 0.14]
Subtotal (95% CI)			**50.7%**	**0.02 [-0.15, 0.19]**
Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 8.30, df = 4 (P = 0.08); I² = 52%				
Test for overall effect: Z = 0.22 (P = 0.83)				
1.1.2 Metilfenidato				
Ghuman 2009	-0.0553	0.2984	5.0%	-0.06 [-0.64, 0.53]
Handen 2000	-0.8744	0.3036	4.9%	-0.87 [-1.47, -0.28]
Pearson 2013	-0.2998	0.1866	8.4%	-0.30 [-0.67, 0.07]
Quintana 1995	-0.2904	0.2887	5.2%	-0.29 [-0.86, 0.28]
RUPP 2005	-0.01	0.13	10.7%	-0.01 [-0.26, 0.24]
Subtotal (95% CI)			**34.2%**	**-0.25 [-0.52, 0.02]**
Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 7.67, df = 4 (P = 0.10); I² = 48%				
Test for overall effect: Z = 1.82 (P = 0.07)				
1.1.3 Clonidina				
Jaselskis 1992	-0.2424	0.3208	4.6%	-0.24 [-0.87, 0.39]
Subtotal (95% CI)			**4.6%**	**-0.24 [-0.87, 0.39]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 0.76 (P = 0.45)				
1.1.4 Guanfacina				
Scahill 2015	-0.5105	0.135	10.5%	-0.51 [-0.78, -0.25]
Subtotal (95% CI)			**10.5%**	**-0.51 [-0.78, -0.25]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 3.78 (P = 0.0002)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**-0.15 [-0.31, 0.02]**
Heterogeneity: Tau² = 0.05; Chi² = 31.38, df = 11 (P = 0.0010); I² = 65%				
Test for overall effect: Z = 1.76 (P = 0.08)				
Test for subgroup differences: Chi² = 11.53, df = 3 (P = 0.009), I² = 74.0%				

Ossessioni, compulsioni

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.8.1 Atomoxetine				
Arnold 2006	-1.0912	0.2824	21.6%	-1.09 [-1.64, -0.54]
Subtotal (95% CI)			**21.6%**	**-1.09 [-1.64, -0.54]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 3.86 (P = 0.0001)				
1.8.2 Methylphenidate				
Ghuman 2009	0.1185	0.2591	22.7%	0.12 [-0.39, 0.63]
RUPP 2005	-0.0079	0.1305	28.0%	-0.01 [-0.26, 0.25]
Subtotal (95% CI)			**50.7%**	**0.02 [-0.21, 0.25]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.19, df = 1 (P = 0.66); I² = 0%				
Test for overall effect: Z = 0.15 (P = 0.88)				
1.8.3 Guanfacine				
Scahill 2015	-0.6204	0.1387	27.7%	-0.62 [-0.89, -0.35]
Subtotal (95% CI)			**27.7%**	**-0.62 [-0.89, -0.35]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 4.47 (P < 0.00001)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**-0.38 [-0.86, 0.09]**
Heterogeneity: Tau² = 0.20; Chi² = 20.73, df = 3 (P = 0.0001); I² = 86%				
Test for overall effect: Z = 1.57 (P = 0.12)				
Test for subgroup differences: Chi² = 20.54, df = 2 (P < 0.0001), I² = 90.3%				

Eventi avversi gravi

Study or Subgroup	Psicostimolanti Events	Psicostimolanti Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.14.1 Atomoxetina						
Handen 2015	0	63	0	62		Not estimable
Harfterkamp 2012	0	48	0	49		Not estimable
NCT00498173	0	29	0	31		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**140**		**142**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
1.14.2 Guanfacina						
Scahill 2015	1	30	0	32	100.0%	3.19 [0.14, 75.49]
Subtotal (95% CI)		**30**		**32**	**100.0%**	**3.19 [0.14, 75.49]**
Total events	1		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.72 (P = 0.47)						
Total (95% CI)		**170**		**174**	**100.0%**	**3.19 [0.14, 75.49]**
Total events	1		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.72 (P = 0.47)						
Test for subgroup differences: Not applicable						

Eventi avversi

Study or Subgroup	Psicostimolanti Events	Psicostimolanti Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.13.1 Atomoxetina						
Eslamzadeh 2018	11	20	3	20	3.8%	3.67 [1.20, 11.19]
Handen 2015	59	63	61	62	26.9%	0.95 [0.89, 1.02]
Harfterkamp 2012	39	48	32	49	21.2%	1.24 [0.97, 1.59]
NCT00498173	27	29	28	31	24.7%	1.03 [0.89, 1.20]
Subtotal (95% CI)		**160**		**162**	**76.7%**	**1.13 [0.86, 1.48]**
Total events	136		124			
Heterogeneity: Tau² = 0.06; Chi² = 23.85, df = 3 (P < 0.0001); I² = 87%						
Test for overall effect: Z = 0.86 (P = 0.39)						
1.13.3 Guanfacina						
Scahill 2015	30	30	25	32	23.3%	1.27 [1.05, 1.54]
Subtotal (95% CI)		**30**		**32**	**23.3%**	**1.27 [1.05, 1.54]**
Total events	30		25			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.49 (P = 0.01)						
Total (95% CI)		**190**		**194**	**100.0%**	**1.16 [0.92, 1.46]**
Total events	166		149			
Heterogeneity: Tau² = 0.05; Chi² = 31.40, df = 4 (P < 0.00001); I² = 87%						
Test for overall effect: Z = 1.23 (P = 0.22)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.50, df = 1 (P = 0.48), I² = 0%						

Dropout - Discontinuazione per qualsiasi causa

Study or Subgroup	Psicostimolanti Events	Psicostimolanti Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.12.1 Atomoxetina						
Eslamzadeh 2018	3	20	1	20	10.8%	3.00 [0.34, 26.45]
Handen 2015	11	64	18	64	56.3%	0.61 [0.31, 1.19]
Harfterkamp 2012	5	48	3	49	23.3%	1.70 [0.43, 6.73]
NCT00498173	2	29	1	31	9.5%	2.14 [0.20, 22.34]
Subtotal (95% CI)		**161**		**164**	**100.0%**	**1.04 [0.49, 2.22]**
Total events	21		23			
Heterogeneity: Tau² = 0.15; Chi² = 3.85, df = 3 (P = 0.28); I² = 22%						
Test for overall effect: Z = 0.10 (P = 0.92)						
1.12.2 Piracetam						
Akhondzadeh 2007	0	20	0	20		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**20**		**20**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
1.12.3 Guanfacina						
Scahill 2015	0	30	0	32		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**30**		**32**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
Total (95% CI)		**211**		**216**	**100.0%**	**1.04 [0.49, 2.22]**
Total events	21		23			
Heterogeneity: Tau² = 0.15; Chi² = 3.85, df = 3 (P = 0.28); I² = 22%						
Test for overall effect: Z = 0.10 (P = 0.92)						
Test for subgroup differences: Not applicable						

Studi che hanno valutato i predittori e moderatori di efficacia

Relativamente ai predittori, mediatori e moderatori di efficacia, Barrie (2018) riportava che, nei 57 bambini e adolescenti con ASD trattati con atomoxetina, la classe di metabolizzatore, valutata sulla base di diversi marcatori del CYP2D6, non influenzava in modo significativo la risposta al trattamento (p=0,22) o la compliance (p=0,88). Lo studio di Akyol e collaboratori (2017) includeva 57 bambini con disturbo pervasivo dello sviluppo (PDD) e ADHD e 42 con solo ADHD, e riportava che il metilfenidato potrebbe essere meno efficace nel ridurre la gravità dei sintomi, valutata tramite CGI-I, in bambini con PDD rispetto ai bambini con solo ADHD (p<0,001). Gli autori ipotizzavano che la differenza potrebbe essere imputata al polimorfismo Arg199/His nell'enzima CES-1, coinvolto nel metabolismo del metilfenidato, che era più frequente nei bambini e adolescenti con PDD e concomitante ADHD piuttosto che nei partecipanti con solo ADHD. Harfterkamp e collaboratori (2015), nelle analisi secondarie di un RCT, riscontrava che tra gli 86 bambini e adolescenti (B e A) con sintomi di ASD e ADHD nessuna delle variabili analizzate (sesso, età, IQ, precedente trattamento farmacologico, genotipo CYP2D6, tipo di ASD) risultava essere predittore significativo della risposta all'atomoxetina, mentre la risposta precoce risultava essere un moderatore significativo del decorso del trattamento (p=0,004). Infatti, i partecipanti con una risposta precoce al trattamento (prime cinque settimane) rimanevano stabili durante le tre settimane successive (p=0,21), mentre i partecipanti senza risposta precoce mostravano una significativa diminuzione del punteggio totale di ADHD- Rating Scale dalla quinta alla ottava settimana (p=0,003). Anche Scahill e collaboratori (2015), nello studio RCT sulla somministrazione di guanfacina, non riscontrava differenze nella risposta al trattamento suddividendo il campione in base al IQ (≥70 e <70). Anche i sottotest cognitivi non erano predittori di risposta all'efficacia del trattamento. McCraken e collaboratori (2014) esploravano le varianti del gene monoaminergico sull'efficacia del metilfenidato in bambini e adolescenti con ASD, evidenziando differenze significative nella risposta alla terapia per i seguenti recettori/enzimi/trasportatori: recettore della dopamina DRD1 rs5326 (p=0,006) e rs4867798 (p=0,042), DRD3 ser9gly rs6280 (p=0,044) e DRD4 rs11246226 (p=0,038); recettore adrenergico ADRA2A rs1800544 (p=0,015); trasportatori di dopamina e serotonina SLC6A3 VNTR (p=0,049) e SLC6A4 STin2 VNTR (p=0,041), rispettivamente; enzima catabolico COMT val/met rs4680 (p=0,049). Non venivano riscontrati effetti significativi sulla risposta per le varianti DRD2, DRD5 o MAOA/B testate. Gli autori ipotizzavano che gli effetti delle varianti geniche in DRD1, DRD3, DRD3, DRD4 possono essere amplificati anche dalla disregolazione della dopamina correlata all'ASD. Gli effetti genetici non-dopaminergici identificati potrebbero essere mediati da effetti a valle sulla neurotrasmissione dopaminergica; altrimenti gli effetti benefici degli stimolanti potrebbero essere multifattoriali nel loro meccanismo, riflettendo gli effetti dei farmaci sulle funzioni serotoninergiche e noradrenergiche oltre attraverso l'azioni dopaminergica. McCraken e collaboratori (2010) valutavano se le varianti geniche che codificano la proteina multidrug resistance protein (MDR1 o ABCB1) sono associate alla variabilità nell'efficacia della guanfacina nei bambini con PDD e iperattività. Nello studio ventidue partecipanti erano stati

genotipizzati per la variante C3435T single- nucleotide polymorphism del gene MDR1. Gli autori riferivano che soggetti con genotipi C=T o C=C (16) mostravano un miglioramento tre volte maggiore dell'iperattività misurata con l'Aberrant Behavior Checklist rispetto al genotipo T=T MDR1 C3435T (omozigote per l'allele minore T) (sei). La Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network (RUPP, 2005), tra le analisi di efficacia del relativo RCT, riportava che nessuno dei quattro moderatori di efficacia esaminati secondo protocollo (età, IQ, diagnosi e peso) aveva avuto un effetto sull'esito primario, cioè l'Aberrant Behavior Checklist/hyperactivity.

Bibliografia

Akyol Ardıç Ü, Ercan ES, Aygüneş D, Yüce D, Durak S, & Kosova B. Yaygın Gelişimsel Bozukluklarda Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Semptomlarına Metilfenidatla Yetersiz Yanıt: CES-1 Polimorfizminin Rolü Var mı? [response with methylphenidate to ADHD-like symptoms in pervasive developmental disorder: does CES-1 Enzyme Gene Polymorphism have a role?]. *Turk Psikiyatri Dergisi = Turkish Journal of Psychiatry*, 2017; *28*(2):89-94.

Barrie ES, Pinsonneault JK, Sadee W, Hollway JA, Handen BL, Smith T, Arnold LE, Butter E, Hansen-Kiss E, Herman GE, Aman MG. Testing genetic modifiers of behavior and response to atomoxetine in autism spectrum disorder with ADHD. J Dev Phys Disabil. 2018 Jun;30(3):355-371

Harfterkamp M, van de Loo-Neus G, Minderaa RB, van der Gaag RJ, Escobar R, Schacht A, Pamulapati S, Buitelaar JK, Hoekstra PJ. A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012 Jul;51(7):733-41

McCracken JT, Aman MG, McDougle CJ, Tierney E, Shiraga S, Whelan F, Arnold LE, Posey D, Ritz L, Vitiello B, Scahill L. Possible influence of variant of the P-glycoprotein gene (MDR1/ABCB1) on clinical response to guanfacine in children with pervasive developmental disorders and hyperactivity. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010 Feb;20(1):1-5

McCracken JT, Badashova KK, Posey DJ, Aman MG, Scahill L, Tierney E, Arnold LE, Vitiello B, Whelan F, Chuang SZ, Davies M, Shah B, McDougle CJ, Nurmi EL. Positive effects of methylphenidate on hyperactivity are moderated by monoaminergic gene variants in children with autism spectrum disorders. *Pharmacogenomics J*. 2014 Jun;14(3):295-302

Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Nov;62(11):1266-74(b)

Scahill L, McCracken JT, King BH, Rockhill C, Shah B, Politte L, Sanders R, Minjarez M, Cowen J, Mullett J, Page C, Ward D, Deng Y, Loo S, Dziura J, McDougle CJ; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Extended-Release Guanfacine for Hyperactivity in Children With Autism Spectrum Disorder. *Am J Psychiatry*. 2015 Dec;172(12):1197-206

Report analisi economica

1. METODI

1.1 Literature Review

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura al fine di individuare gli studi che avessero ad oggetto analisi economiche relative al consumo di risorse in termini di ricorso a visite specialistiche, esami di laboratorio e prescrizioni di farmaci antipsicotici per la gestione dei sintomi propri dello spettro autistico (ASD), nonché studi riguardanti analisi di costo-efficacia sulla medesima categoria di farmaci.

La revisione è stata condotta prendendo in considerazione database scientifici al fine di raccogliere le prove necessarie per condurre la valutazione corrente. L'elenco dei database utilizzati è riportato di seguito:

- PubMed
- MedLine
- Embase
- PsycINFO
- EconLit

I dati estrapolati da tale revisione della letteratura sono stati utilizzati per informare un'analisi economica per la stima delle risorse mediamente assorbite su base mensile da un bambino autistico.

1.2 Activity Based Costing Analysis

L'analisi economica è stata condotta secondo le metodiche dell'Activity Based Costing (ABC). Tale strumento per la determinazione dell'assorbimento delle risorse e la successiva valutazione del costo pieno dell'intervento oggetto dell'analisi si compone di tre fasi:

1. *Identificazione delle risorse*, in cui sono identificate le risorse necessarie all'erogazione delle terapie farmacologiche in esame, distinguendo ruoli e tempistiche in ciascuna fase nonché i segmenti in cui è scomponibile il processo, permettendo di associare il costo relativo a ciascuna operazione effettuata, o unità di materiale utilizzata, e consentendo di calcolare il costo pieno di tali sub-attività;
2. *Misurazione dei costi*, in cui, identificate le risorse necessarie all'erogazione dei trattamenti considerati, ne è effettuata la misurazione in termini di costo facendo riferimento a fonti quali: Tariffario DRG, Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali, letteratura scientifica, etc.
3. *Valorizzazione dei risultati*: i valori monetari sono attribuiti ai rispettivi driver di costo, permettendo di determinare il valore pieno di ciascuna azione realizzata e del processo di erogazione nel suo complesso [1].

L'analisi economica considera tre macrocategorie di assorbimento risorse legate all'erogazione delle terapie oggetto di analisi:

- Posologia media giornaliera, costo medio unitario e mensile delle alternative

farmacologiche (Tabella 1 e 2);

- Tassi di insorgenza e costi di gestione per evento avverso e farmaco utilizzato (Tabella 3);
- Costi di monitoraggio per una persona nello spettro autistico in età pediatrica (Tabella 4).

I risultati sono, dunque espressi in termini di costo pieno mensile degli interventi farmacologici oggetto di analisi. Nel presente studio è stata altresì condotta un'analisi univariata al fine di determinare i parametri la cui variazione determina lo scostamento maggiore rispetto ai risultati inizialmente ottenuti.

2. RISULTATI

Nel 2023, è stata rilanciata la stringa di ricerca utilizzata per la precedente revisione della letteratura condotta nel 2019, al fine di esplorare i possibili nuovi sviluppi, scoperte e approcci metodologici eventualmente emersi successivamente all'indagine. In considerazione degli studi individuati mediante la strategia di ricerca, nessuno degli studi selezionati risultava riportare informazioni relative all'aspetto economico relativo all'erogazione delle terapie farmacologiche oggetto di analisi.

I risultati descritti nel report economico attuale differiscono da quelli presentati in precedenza, principalmente per i differenti tassi degli eventi avversi presi in considerazione:
-nella versione precedente, i tassi erano stati standardizzati per tutti i farmaci rispetto al placebo, al fine di garantire una comparazione omogenea;
-nel report attuale, invece, i tassi sul profilo di sicurezza dei farmaci oggetto di analisi sono stati reperiti ed estratti direttamente dalla letteratura scientifica senza effettuare ulteriori analisi.

In entrambi i casi, l'approccio utilizzato per la stima della spesa per gli eventi avversi è il medesimo e implica l'associazione del costo di gestione del singolo evento (lo stesso nei due approcci) al relativo tasso di insorgenza. I risultati indicano sempre un costo (e mai un risparmio) correlato al verificarsi dell'episodio e questo è coerente con la letteratura farmacoeconomica disponibile. L'analisi è, dunque, da considerarsi un affinamento di quella inclusa nel precedente report.
L'aggiornamento è stato realizzato per tutte le categorie farmacologiche, dunque sia quelle categorie per cui non ci sono state variazioni in termini di principi attivi inclusi nel PICO che per quelle in cui sono state incluse nuove alternative. Inoltre, si sottolinea come il report economico abbia realizzato la stima del costo annuale relativo all'acquisizione farmacologica, agli eventi avversi e al follow-up di tutti i farmaci indicati nella stringa di ricerca; dunque, anche di quelli per i quali non è stata individuata letteratura di riferimento che potesse essere sintetizzata nei domini di efficacia e sicurezza.

2.1 Literature Review

Nel 2023, è stata rilanciata la stringa di ricerca utilizzata per la precedente revisione della letteratura condotta nel 2019, al fine di esplorare i possibili nuovi sviluppi, scoperte e approcci metodologici eventualmente emersi successivamente all'indagine. In considerazione degli studi individuati mediante la strategia di ricerca, nessuno degli studi selezionati risultava riportare informazioni relative all'aspetto economico relativo all'erogazione delle terapie farmacologiche oggetto di analisi.

2.1 Analisi economica

2.1.1 Acquisizione delle alternative farmacologiche

Per la determinazione del costo di acquisizione delle alternative farmacologiche considerate si è fatto ricorso alle Lista di Trasparenza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) relativa ai farmaci in Classe di rimborsabilità A [2] in cui si è reperito il costo unitario (prezzo/mg) di ciascun farmaco incluso nell'analisi (Tabella 1).

Per determinare la spesa effettiva del Servizio Sanitario Nazionale italiano, al prezzo ex-factory è stato applicato uno sconto del 61,25%, come previsto dal comunicato sulle soluzioni largo volume emesso dall'AIFA [3], al fine di stimare prezzi di acquisto dei farmaci considerati dalle strutture erogatrici della terapia farmacologica.

Si è deciso di mantenere separati i risultati relativi all'idebenone (Tabella 2) in quanto il suo costo/mg elevato influenza significativamente l'assorbimento di risorse medio della classe farmacologica oggetto di analisi.

Per la determinazione del consumo medio giornaliero di ciascun principio attivo, si è fatto ricorso al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ciascun psicostimolante considerato nell'analisi e, ove disponibili, ai trial clinici reperiti in letteratura [5-28]. La Tabella 1 riporta la posologia media, il range di assunzione giornaliero e il costo medio mensile per ciascun principio attivo considerato. Come si evince, il modafilin, al netto dell'idebenone, risulta essere l'alternativa farmacologica associata all'assorbimento di risorse più alto pari a €164,34, mentre l'alternativa terapeutica basata su clonidina risulta essere quella associata al costo più basso (€0,02).

Tabella 1 – *Posologia media giornaliera, costo medio unitario e mensile delle alternative farmacologiche*

		Posologia/die				Costo		
	Prezzo/ mg	**Media**	**Minima**	**Massima**	**Peso medio/paziente [4]**	**Media**	**Minimo**	**Massimo**
Metilfenidato	€ 0,039	0,97	0,52	1,35	25,5	**€ 1,15**	€ 0,61	€ 1,59
Clonidina	€ 0,437	0,00	0,00	0,00	25,5	**€ 0,02**	€ 0,02	€ 0,03
Bupropione	€ 0,004	225,00	150,00	300,00	N/A	**€ 23,82**	€ 15,88	€ 31,76
Atomoxetina	€ 0,093	1,28	0,69	1,67	25,5	**€ 3,57**	€ 1,92	€ 4,64
Modafinil	€ 0,018	300,00	200,00	400,00	N/A	**€ 164,34**	€ 109,56	€ 219,12
Guanfacina	€ 1,150	0,11	0,04	0,15	25,5	**€ 3,83**	€ 1,28	€ 5,11
Piracetam	€ € 0,0003	32,00	32,00	100,00	25,5	**€ 0,28**	€ 0,28	€ 0,87
Citicolina	€ 0,004	300,00	100,00	500,00	N/A	**€ 32,55**	€ 10,85	€ 54,24
Aniracetam	€ 0,001	1500,00	1500,00	1500,00	N/A	**€ 65,58**	€ 65,58	€ 65,58
Acetilcarnitina	€ 0,002	1000,00	500,00	1500,00	N/A	**€ 50,59**	€ 25,30	€ 75,89

Tabella 2 – *Posologia media giornaliera, costo medio unitario e mensile dell'idebenone*

		Posologia/die			Costo		
	Prezzo/mg	**Media**	**Minima**	**Massima**	**Media**	**Minima**	**Massima**
Idebenone	€ 0,236	900,00	900,00	900,00	**€ 6.386,53**	€ 6.386,53	€ 6.386,53

2.1.2 Gestione degli eventi avversi

Al fine di stimare il costo di gestione degli eventi avversi associati all'assunzione delle alternative farmacologiche precedentemente elencate, si è ricorso al Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali [29] nonché al Tariffario delle Prestazioni di Assistenza per Acuti [30]. In particolare, si è preso a riferimento il DGR Italiano equivalente all'evento avverso studiato, assumendo il costo di quel DRG parametrato ad una giornata di Day Hospital. Si precisa, inoltre, che oltre alla sottostima per età verosimilmente associata al valore dei DRG considerati, non sono stati reperiti in letteratura studi sull'effettivo maggior onere assistenziale per gestire l'assistenza a soggetti in età pediatrica e con disturbi del neuro-sviluppo. Infine, si specifica che, per quanto concerne le voci di costo estratte dal Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali, tali voci potrebbero non essere rappresentative del costo reale degli interventi, in quanto il nomenclatore tariffario fa riferimento a prestazioni che nell'attività a favore di un soggetto con autismo sono svolte

con tempi di assistenza differenti rispetto a quelli assunti come indicatore per la tariffa SSN. I tassi di insorgenza degli eventi avversi associati all'assunzione delle terapie farmacologiche sono stati reperiti nella letteratura scientifica. Per determinare i tassi di reazioni avverse dell'atomoxetina, sono stati utilizzati i risultati di un trial (NCT00498173, 2017) di 8 settimane in doppio cieco, controllato con placebo, su bambini e adolescenti con ADHD e autismo [16]. I tassi di reazioni avverse associati all'assunzione di metilfenidato sono stati ottenuti dallo studio crossover in doppio cieco con placebo condotto da Quintana nel 2005 [13]. I tassi relativi all'utilizzo della guanfacina emergono in Scahill (2015) [15], uno studio clinico randomizzato multisito che lo confrontata con il placebo in bambini con ASD accompagnati da iperattività, impulsività e distraibilità. Infine, nel lavoro di Akhohdzadeh [17], uno studio in doppio cieco controllato con placebo di piracetam aggiunto a risperidone in pazienti con ASD, sono stati invece estratti i tassi di nostro interesse.
L'assorbimento di risorse relativo alla gestione degli eventi avversi dei principi attivi clonidina, idebenone, bupropione, modafinil, citicolina, aniracetam e acetilcarnitina non è stato incluso nell'analisi in quanto non è stato reperito in letteratura alcuno studio basato su un trial clinico randomizzato che ne riportasse i tassi di insorgenza.
Dall'analisi realizzata risulta che il costo associato alla gestione degli eventi avversi per la guanfacina è pari a €629,26 e costituisce il costo relativo agli eventi avversi più alto nel confronto con le alternative farmacologiche prese in esame. Al contrario, il metilfenidato, associato ad un costo di gestione degli eventi avversi di €103,88 (Tabella 3), risulta il farmaco con il più modesto impatto sull'assorbimento di risorse.

Tabella 3– *Tassi di insorgenza e costi di gestione per evento avverso e farmaco utilizzato*

Evento avverso	Costo Unitario Gestione	Source:	Atomoxetina [16]	Metilfenidato [13]	Guanfacina [15]	Piracetam [17]
Acatisia	**€ 20,66**	*89.7*	17,24%	0,00%	16,70%	0,00%
Anoressia	**€ 173,00**	*DRG 298*	6,90%	0,00%	30,00%	0,00%
Apatia	**€ 20,66**	*89.7*	6,90%	0,00%	0,00%	0,00%
Arrossamento cutaneo	**€ 20,66**	*89.7*	3,45%	0,00%	0,00%	0,00%
Aumento attività motoria	**€ 162,00**	*DRG 428*	0,00%	0,00%	30,00%	0,00%
Aumento della sete	**€ 173,00**	*DRG 298*	0,00%	0,00%	6,70%	35,00%
Aumento stimoli	**€ 156,00**	*DRG 184*	20,69%	0,00%	10,00%	0,00%
Autolesionismo	**€ 162,00**	*DRG 431*	0,00%	0,00%	40,00%	20,00%
Brividi	**€ 20,66**	*89.7*	10,34%	0,00%	0,00%	0,00%
Cambiamento nel linguaggio	**€ 20,66**	*89.7*	0,00%	0,00%	3,30%	0,00%
Comportamenti lesivi ripetitivi	**€ 162,00**	*DRG 431*	6,90%	0,00%	0,00%	0,00%
Comportamenti ripetitivi	**€ 162,00**	*DRG 431*	3,45%	0,00%	0,00%	0,00%
Comportamento disinibito, impulsivo o intrusivo	**€ 162,00**	*DRG 431*	0,00%	0,00%	16,70%	0,00%
Comportamento ripetitivo focalizzato sul corpo	**€ 162,00**	*DRG 431*	0,00%	0,00%	10,00%	0,00%

Condizione dei seni paranasali	**€ 173,00**	*DRG 74*	13,79%	0,00%	0,00%	0,00%
Congestione nasale	**€ 173,00**	*DRG 74*	10,34%	0,00%	23,30%	20,00%
Costipazione	**€ 156,00**	*DRG 184*	0,00%	0,00%	10,00%	0,00%
Debolezza/Stanchezza / Fatica	**€ 173,00**	*DRG 74*	17,24%	0,00%	10,00%	0,00%
Diarrea	**€ 156,00**	*DRG 184*	20,69%	0,00%	10,00%	0,00%
Diminuzione attenzione e concentrazione	**€ 20,66**	*89.7*	31,03%	20,00%	43,30%	5,00%
Discinesia	**€ 234,00**	*DRG 35*	3,45%	0,00%	0,00%	0,00%
Disinteresse sociale	**€ 20,66**	*89.7*	6,90%	0,00%	0,00%	0,00%
Disturbi appetito	**€ 20,66**	*89.7*	20,69%	0,00%	0,00%	0,00%
Disturbi del sistema nervoso centrale	**€ 2.326,00**	*DRG 8*	6,90%	0,00%	0,00%	0,00%
Dolore all'orecchio	**€ 20,66**	*89.7*	3,45%	0,00%	6,70%	0,00%
Epistassi	**€ 231,00**	*DRG66*	0,00%	0,00%	6,70%	0,00%
Eruzione cutanea	**€ 153,00**	*DRG 284*	3,45%	0,00%	0,00%	0,00%
Euforia/vertigini	**€ 20,66**	*89.7*	6,90%	0,00%	63,30%	25,00%
Fatica	**€ 156,00**	*DRG 184*	3,45%	0,00%	3,40%	0,00%
Incopresi	**€ 161,00**	*DRG 430*	10,34%	0,00%	6,70%	0,00%
Infezione all'orecchio	**€ 20,66**	*89.7*	6,90%	0,00%	0,00%	0,00%
Infezione delle vie aeree superiori (URI)	**€ 1.935,00**	*DRG 68*	0,00%	5,00%	0,00%	0,00%
Insonnia iniziale / Difficoltà ad addormentarsi	**€ 173,00**	*DRG 74*	0,00%	0,00%	30,00%	0,00%
Ipersonnia	**€ 234,00**	*DRG 35*	13,79%	0,00%	0,00%	0,00%
Irrequietezza	**€ 20,66**	*89.7*	34,48%	4,00%	36,70%	0,00%
Irritabilità	**€ 162,00**	*DRG 431*	6,90%	0,00%	0,00%	0,00%
Irritazione cutanea	**€ 153,00**	*DRG 284*	3,45%	0,00%	13,30%	0,00%
Lividi	**€ 20,66**	*89.7*	13,79%	3,00%	26,70%	0,00%
Mal di stomaco	**€ 156,00**	*DRG 184*	0,00%	1,00%	30,00%	0,00%
Nasofaringite	**€ 173,00**	*DRG 74*	6,90%	0,00%	10,00%	0,00%
Nausea	**€ 156,00**	*DRG 184*	0,00%	0,00%	0,00%	5,00%
Parestesia	**€ 234,00**	*DRG 035*	0,00%	0,00%	6,70%	0,00%
Sbavare	**€ 162,00**	*DRG 431*	17,24%	0,00%	0,00%	0,00%
Scialorrea	**€ 173,00**	*DRG 74*	27,59%	0,00%	0,00%	0,00%
Sedazione	**€ 61,00**	*DRG 470*	40,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Sonnolenza	**€ 61,00**	*DRG 470*	0,00%	0,00%	0,00%	55,00%
Sonnolenza diurna	**€ 61,00**	*DRG 470*	0,00%	0,00%	86,70%	35,00%
Tachicardia	**€ 183,00**	*DRG 139*	0,00%	0,00%	3,30%	0,00%
Tic/movimenti linguali ripetitivi	**€ 162,00**	*DRG 431*	3,45%	0,00%	13,30%	0,00%
Totale			**€560,50**	**€ 103,89**	**€629,26**	**€ 196,45**

2.1.3 Follow-up

Dallo studio di Liptak et al. (2006) [30], è stato possibile estrapolare i driver delle risorse relative al monitoraggio delle persone con disturbo dello spettro autistico in età pediatrica, nonché la frequenza media di ricorso a visite ambulatoriali, mediche, domiciliari e a prescrizioni mediche (Tabella 4). Dall'analisi emerge come il costo di monitoraggio di una persona con disturbo dello spettro autistico in età pediatrica sia pari mensilmente in media a €89,20 (range che va da €17,99 a €160,36). Si tiene a specificare come tali evidenze relative al follow-up siano riferite a dati di letteratura scientifica internazionali, probabilmente non direttamente riferibili alla realtà italiana in termini di driver di costo, anche solo di proxy.

Tabella 4 – *Costi di follow-up per una persona nello spettro autistico in età pediatrica*

	Costo Unitario	Frequenza media/mese [33]	Min [32]	Max [32]
Visite ambulatoriali	**€ 20,66 [30]**	0,67	0,41	0,92
Visite domiciliari	**€ 25,82 [33]**	2,37	0,00	4,75
Prescrizioni mediche ripetute	**€ 7,75 [33]**	1,82	1,23	2,40
TOTALE		**€ 89,18**	**€ 17,99**	**€ 160,36**

2.1.3 Assorbimento di risorse mensile

Dall'analisi di tutti i parametri considerati nello studio, nonché del costo unitario di ciascuno. Dall'analisi di tutti i parametri considerati nello studio, nonché del costo unitario di ciascuno di essi, è stato possibile determinare il costo pieno di gestione mediante terapie farmacologiche appartenenti alla famiglia degli psicostimolanti di un bambino con ASD. Il farmaco associato al più alto assorbimento di risorse è la guanfacina, con un costo di €722,29, mentre la terapia associata al consumo di risorse minore è quella basata sull'assunzione del metilfenidato, con un costo pari a €194,24 (Tabella 5).

Tabella 5 – *Assorbimento di risorse mensile, medio e per alternativa per la gestione di una persona nello spettro autistico in età pediatrica*

Farmaci con evidenze di eventi avversi					
Principio attivo	**Costo Farmacologico mensile**	**Costi degli eventi avversi**	**Costi follow-up**	**Costo Totale**	***Costo medio classe farmacologica***
Metilfenidato	€ 1,15	€ 103,89	€ 89,20	**€ 194,24**	€ 463,93
Atomoxetina	€ 3,57	€ 560,50	€ 89,20	**€ 653,27**	
Guanfacina	€ 3,83	€ 629,26	€ 89,20	**€ 722,29**	
Piracetam	€ 0,28	€ 196,45	€ 89,20	**€ 285,93**	
Farmaci senza evidenze di eventi avversi					
Principio attivo	**Costo Farmacologico mensile**	**Costi degli eventi avversi**	**Costi follow-up**	**Costo Totale**	**Costo medio classe farmacologica**
Clonidina	€ 0,02	-	€ 89,20	**€ 89,23**	

Bupropione	€ 23,82	-	€ 89,20	**€ 113,02**	Senza Ideberone €145,35
Modafinil	€ 164,34	-	€ 89,20	**€ 253,54**	
Citicolina	€ 32,55	-	€ 89,20	**€ 121,75**	
Aniracetam	€ 65,58	-	€ 89,20	**€ 154,78**	
Acetilcarnitina	€ 50,59	-	€ 89,20	**€ 139,80**	Con Ideberone € 1.049,69
Ideberone	€ 6.386,53	-	€ 89,20	**€ 6.475,73**	
Media complessiva classe farmacologica (senza ideberone)					**€ 272,79**
Media complessiva classe farmacologica (con ideberone)					**€ 836,69**

È da considerare che i risultati relativi ai tassi di insorgenza degli eventi avversi all'assunzione dei farmaci clonidina, bupropione, modafinil, citicolina, aniracetam e ideberone non sono stati calcolati in assenza di trial clinici che potessero dare indicazioni. Al fine di evitare una sottostima in termini di assorbimento delle risorse relativamente a questi farmaci, l'analisi dei costi di queste alternative è stata tenuta separata da quella relativa a metilfenidato, atomoxetina e guanfacina, per le quali vi è in letteratura disponibilità dei tassi di insorgenza degli eventi avversi da trial clinico Tabella 5. Modafinil risulta dunque il farmaco associato al costo annuale più elevato, pari a €253,54; al contrario, la clonidina è l'alternativa che comporta l'assorbimento di risorse più modesto su base mensile (€89,23). Il costo medio del sottogruppo di principi attivi presenti è pari a €145,35 (Tabella 5), mentre considerando anche idebenone la media del sottogruppo di principi attivi è pari a €1.049,69.

Avendo a disposizione tali dati aggiuntivi, è verosimile una correzione al rialzo dei costi associati all'erogazione delle terapie qui considerate. Il costo medio per l'assunzione di tutti i principi attivi è pari a €272,79 (€836,69 se si considera anche l'idebenone). È dunque auspicabile un'analisi aggiuntiva che tenga conto di ulteriori dati che potranno rendersi disponibili in letteratura scientifica nel lungo termine.

2.1.4 Analisi di sensitività univariata

Al fine di ridurre l'incertezza che caratterizza i parametri considerati nell'analisi e dunque i risultati ottenuti in termini di costo medio di erogazione delle alternative farmacologiche investigate, è stata condotta un'analisi di sensitività deterministica ad un via che tiene conto dei range di scostamento dei parametri analizzati.

Figura 2 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA)*

Come è possibile osservare in Figura 2, il parametro la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di visite domiciliari mensili a cui il paziente si sottopone: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €334,11; al contrario, una riduzione nel numero mensili di visite domiciliari, comporta una riduzione del costo medio di gestione del paziente pari a €211,46.

Il consumo mg/die di Modafinil rientra anch'esso tra i parametri la cui variazione significativamente impatta sui risultati ottenuti nello scenario base: un aumento nel consumo di tale farmaco determina un aumento del costo a €278,26, mentre una riduzione nel suo consumo implica una più modesta contrazione di risorse assorbite per un costo pari a €267,31.

3. CONCLUSIONI

La presente analisi ha cercato di determinare, a livello più alto di accuratezza, mediante la realizzazione di una analisi della letteratura disponibile e la conduzione di un'analisi economica, i costi associati alla gestione dei bambini ed adolescenti nello spettro autistico mediante ricorso a terapia farmacologica basata su psicostimolanti. Da tale analisi è emerso che l'assorbimento di risorse mensile medio per i pazienti affetti da tale patologia è più elevato se paragonato a quello che caratterizza la popolazione pediatrica generale. In particolare, la terapia basata sui costi di acquisizione farmacologici più alti è risultata quella basata sull'assunzione del farmaco idebenone (€ 6.386,53), mentre la clonidina è associato al costo più modesto tra le terapie considerate, pari a €89,23. Dal punto di vista della gestione degli eventi avversi, è il ricorso alla guanfacina che implica l'assorbimento di risorse più elevato (€629,26), mentre il metilfenidato è associato al minor costo pari a €103,89. A tutte le alternative oggetto di analisi è stato associato un costo di follow-up pari a €89,20 e, pertanto, tale parametro non implica di sé un differenziale di risorse assorbite tra quelle incluse nell'analisi. Il costo medio mensile di gestione, a prescindere dall'alternativa farmacologica utilizzata, è pari a €272,79 (€836,69 se si considera anche l'idebenone).
I dati impiegati per la stima dell'assorbimento delle risorse associate all'impiego dei farmaci appartenenti alla classe farmacologica oggetto di analisi derivano da trial clinici in cui le alternative farmacologiche sono state studiate in campioni di pazienti pediatrici affetti da autismo o, in mancanza di trial clinico, dalla scheda RCP (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto) di ciascun farmaco. Al fine di irrobustire ulteriormente i risultati ottenuti, è stata condotta su tali parametri un'analisi di sensitività univariata, per individuare le variabili la cui variazione comporta una significativa variazione dei valori medi stimati.
Per quanto attiene agli eventi avversi, la più importante criticità consiste nel mancato reperimento dei tassi di insorgenza degli eventi avversi associati a tutte le alternative farmacologiche: infatti, per clonidina, idebenone, bupropione, modafinil, citicolina, aniracetam, acetilcarnitina, anfetamina, metilanfetamina, dexmetilfenidato, lisdexanfetamina non è stato condotto un trial clinico che potesse informare la probabilità di insorgenza degli eventi avversi associati a tali terapie. Il costo medio mensile di gestione del paziente pediatrico con ASD è verosimilmente sottostimato per quanto riguarda i farmaci sopracitati proprio a causa della mancanza di tali informazioni. Tuttavia, al fine di evitare un'eccesiva sottostima del costo medio associato all'impiego della categoria farmacologica oggetto di analisi, sono stati tenuti separati i risultati relativi al sottogruppo di farmaci per cui sono stati reperiti in letteratura trial clinici che informassero sul tasso di insorgenza degli eventi avversi dal sottogruppo per cui tale informazione non era disponibile.
Un ulteriore punto critico che potrebbe compromettere l'affidabilità dei risultati ottenuti riguarda il fatto che la totalità dei farmaci considerati dell'analisi sono utilizzati off-label rispetto alla patologia oggetto di studio.

BIBLIOGRAFIA

1. Ruggeri M, Basile M, Armuzzi A, Cicchetti A. Activity-based costing and budget analysis of vedolizumab versus conventional treatments in ulcerative colitis and Crohn's disease: Analisi Organizzativa e di Budget Dell'introduzione di Vedolizumab Vs Terapie Tradizionali in Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn. *Global & Regional Health Technology Assessment*. 2017 Aug;4(1):88-99
2. Liste di Trasparenza AIFA; disponibile a: http://www.aifa.gov.it/content/tabelle-farmaci-di-classe-e-h-al-15102018
3. COMUNICATO SULLE SOLUZIONI LARGO VOLUME, Agenzia Italiana del Farmaco, https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/111.36310.11465685596578243.pdf
4. World Health Organization (WHO); disponibile a: https://www.who.int/growthref/who2007_weight_for_age/en
5. Akhondzadeh S, Tabatabaee M, Amini H, Ahmadi Abhari SA, Abbasi SH, Behnam B. Celecoxib as adjunctive therapy in schizophrenia: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. Schizophr Res. 2007 Feb;90(1-3):179-85.
6. Arnold LE, Aman MG, Cook AM, Witwer AN, Hall KL, Thompson S, Ramadan Y. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2006 Oct;45(10):1196-1205
7. Eslamzadeh M, Hebrani P, Behdani F, Moghadam MD, Panaghi L, Mirzadeh M, *et al.* Assessment the Efficacy of Atomoxetine in Autism Spectrum Disorders: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Iran J Psychiatry Behav Sci*. 2018;12(2)
8. Ghuman JK, Aman MG, Lecavalier L, Riddle MA, Gelenberg A, Wright R, Rice S, Ghuman HS, Fort C. Randomized, placebo-controlled, crossover study of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in preschoolers with developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009 Aug;19(4):329-39
9. Handen BL, Johnson CR, Lubetsky M. Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord*. 2000 Jun;30(3):245-55
10. Harfterkamp M, van de Loo-Neus G, Minderaa RB, van der Gaag RJ, Escobar R, Schacht A, Pamulapati S, Buitelaar JK, Hoekstra PJ. A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012 Jul;51(7):733-41
11. Jaselskis CA, Cook EH Jr, Fletcher KE, Leventhal BL. Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1992 Oct;12(5):322-7
12. Pearson DA, Santos CW, Aman MG, Arnold LE, Casat CD, Mansour R, Lane DM, Loveland KA, Bukstein OG, Jerger SW, Factor P, Vanwoerden S, Perez E, Cleveland

LA. Effects of extended release methylphenidate treatment on ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and associated behavior in children with autism spectrum disorders and ADHD symptoms. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2013 Jun;23(5):337-51

13. Quintana H, Birmaher B, Stedge D, Lennon S, Freed J, Bridge J, Greenhill L. Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. *J Autism Dev Disord*. 1995 Jun;25(3):283-94
14. Miller NL, Findling RL. Is methylphenidate a safe and effective treatment for ADHD-like symptoms in children with pervasive developmental disorders? *Expert Opin Pharmacother*. 2007 May;8(7):1025-8
15. Scahill L, McCracken JT, King BH, Rockhill C, Shah B, Politte L, Sanders R, Minjarez M, Cowen J, Mullett J, Page C, Ward D, Deng Y, Loo S, Dziura J, McDougle CJ; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Extended-Release Guanfacine for Hyperactivity in Children With Autism Spectrum Disorder. *Am J Psychiatry*. 2015 Dec;172(12):1197-206
16. Effectiveness of Atomoxetine in Treating ADHD Symptoms in Children and Adolescents With Autism; disponibile a: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00498173
17. Akhondzadeh, S., Tajdar, H., Mohammadi, M. R., Mohammadi, M., Nouroozinejad, G. H., Shabstari, O. L., & Ghelichnia, H. A. (2008). A double-blind placebo controlled trial of piracetam added to risperidone in patients with autistic disorder. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2008 Sep;39(3):237-45
18. Idebenone – Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP); Disponibile a: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_006515_015628_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3
19. Metilfenidato – Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP); Disponibile a: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000114_035040_RCP.pdf&sys=m0b1l3
20. Clonidina – Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP); Disponibile a: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_005369_021502_RCP.pdf&sys=m0b1l3
21. Bupropione – Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP); Disponibile a: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000200_037685_RCP.pdf&sys=m0b1l3#:~:text=Meccanismo%20d'azione-,Il%20bupropione%20%C3%A8%20un%20inibitore%20selettivo%20della%20ricaptazione%20neuronale%20delle,azione%20del%20bupropione%20come%20antidepressivo;
22. Atomoxetina – Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP); Disponibile a: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001277_037063_RCP.pdf&sys=m0b1l3
23. Modafinil – Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP); Disponibile a:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/modafinil-article-31-referral-annex-i-ii-iii-iv_it.pdf
24. Guanfacina – Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP); Disponibile a: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150917132789/anx_132789_it.pdf
25. Piracetam – Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP); Disponibile a: https://www.anm.ro/_/_RCP/RCP_8368_17.11.15.pdf
26. Citicolina – Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP); Disponibile a: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0198001.htm
27. Aniracetam – Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP); Disponibile a: https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2019/04/11/86/sg/pdf
28. Acetilcarnitina - Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP); Disponibile a: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004375_027323_RCP.pdf&sys=m0b1l3
29. Idebenone - Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP); Disponibile a:https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000348_027586_RCP.pdf&sys=m0b1l3#:~:text=L'idebenone%20non%20ha%20tendenza,attua%20prevalentemente%20per%20via%20renale.
30. Ministero della Salute - Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali; disponibile a: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=1767&area=programmazioneSanitariaLea&menu=lea
31. Ministero della Salute - Tariffario delle Prestazioni di Assistenza per Acuti; disponibile a: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=1349&area=ricoveriOspedalieri&menu=sistema
32. Liptak GS, Stuart T, Auinger P. Health care utilization and expenditures for children with autism: data from U.S. national samples. *J Autism Dev Disord*. 2006 Oct;36(7):871-9
33. ATS Sardegna; disponibilea:http://www.aslnuoro.it/index.php?xsl=7&s=28056&v=2&c=103

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

La consultazione pubblica per gli interventi psicostimolanti e /o atomoxetina è stata avviata il 27 novembre 2019 ed è stata 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".

Di seguito vengono riportati i risultati della consultazione pubblica:

PSICOSTIMOLANTI E/O ATOMOXETINA			
Domanda			**Media dei punteggi assegnati**
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.			**4,1**
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**
N°	**Nome_stakeholder**	**Commenti**	**Risposta del Panel**
1	Anupi Tnpee		
2	Società Psicoanalitica Italiana	È necessario effettuare Diagnosi Differenziale tra DSA 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.	Il Panel ha esaminato il commento dello stakeholder e chiarisce che nella sezione dell'implementazione, Il Panel ha dichiarato che suggerisce un'attenta valutazione di quali siano i bambini o adolescenti con ASD e con co-morbilità di ADHD per i quali l'intervento potrebbe essere implementato. Inoltre, il Panel riconosce che la diagnosi di ADHD in bambini e adolescenti con ASD è un processo complesso, pertanto, è necessario svolgere un'accurata valutazione per accertarne la presenza. Il Panel osserva che l'implementazione della raccomandazione potrebbe essere favorita da momenti di aggiornamento professionale specifici. Il Panel ha chiarito che, in presenza di una diagnosi formale di ADHD, gli Psicostimolanti e/o Atomoxetina potrebbero essere utilizzati in accordo a Linee Guida specifiche per l'ADHD di buona qualità indicandone i riferimenti. Riuscire a ridurre l'iperattività grave che può associarsi all'ASD è un importante obiettivo terapeutico che, pur non modificando i sintomi core, può migliorare significativamente la qualità della vita delle persone autistiche e delle loro famiglie, consentire una facilitazione della partecipazione ambientale e migliorare la risposta alle terapie riabilitative e agli interventi educativi familiari e scolastici.
3	Angsa Onlus		

4	Associazione Per L'Autismo Enrico Micheli Onlus Novara	Sarebbe stato utile distinguere gli psicostimolanti (metilfenidato etc) da atomoxetina.	Il panel ha reso esplicito che la qualità degli studi su cui si basa la raccomandazione è stata valutata complessivamente.
5	Consiglio Nazionale Delle Ricerche		
6	Associazione Spazio Asperger Onlus		
7	Giovanni Marino	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 faramacologico va comunque sempre affiancato (perchè solo di supporto e mai sostitutivo) all'intervento non farmacologico.	Nella sezione dell'implementazione sono state integrati commenti e note descrittive. In particolare, Il Panel suggerisce un'attenta valutazione di quali siano i bambini o adolescenti con ASD e con comorbilità di ADHD per i quali l'intervento potrebbe essere implementato Inoltre, il Panel riconosce che la diagnosi di ADHD in bambini e adolescenti con ASD è un processo complesso, pertanto, è necessario svolgere una accurata valutazione per accertarne la presenza. Il Panel osserva che l'implementazione della raccomandazione potrebbe essere favorita da momenti di aggiornamento professionale specifici. Inoltre, il Panel riconosce che, prima dell'avvio di una terapia farmacologica, deve essere verificato se altri interventi non farmacologici siano stati messi in atto in maniera adeguata. Il Panel sottolinea che l'implementazione della raccomandazione deve tenere in considerazione i principi di buona pratica clinica e evidenzia che, in caso di avvio di una terapia farmacologica, questa deve essere condivisa con tutte le figure coinvolte nella presa in carico del bambino e dell'adolescente e che deve essere garantito il monitoraggio dell'efficacia e dei possibili effetti collaterali. Nella sezione del monitoraggio, il Panel ha indicato che il monitoraggio è già considerato nella presa in carico da parte dei centri di riferimento. Il Panel inoltre ha segnalato che un potenziamento della rete tra pediatri e specialisti favorirebbe un monitoraggio più attento. Il Panel riconosce l'importanza di effettuare il monitoraggio della diffusione e dell'uso di questi farmaci in mono- e poli-terapia. Il Panel sottolinea l'importanza di monitorare eventuali difficoltà associate all'implementazione della raccomandazione, incluso quelle relative all'aggiornamento professionale degli operatori. A questo proposito, il Panel ha descritto che è importante tenere in considerazione che soprattutto la popolazione di bambini e

			adolescenti con ASD potrebbe avere maggiori difficoltà o non essere in grado di riportare e descrivere gli effetti avversi del trattamento farmacologico. Prima dell'inizio di un trattamento con farmaci Psicostimolanti e/o atomoxetina in bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico, è necessario effettuare una approfondita raccolta anamnestica finalizzata anche ad individuare nella storia personale e familiare fattori di rischio cardiovascolari e familiarità per patologie psichiatriche o neurologiche che richiedano prudenza o controindichino l'avvio dell'intervento farmacologico. Il Panel sottolinea che l'implementazione della raccomandazione deve tenere in considerazione i principi di buona pratica clinica e evidenzia che, in caso di avvio di una terapia farmacologica, questa deve essere condivisa con tutte le figure coinvolte nella presa in carico del bambino e dell'adolescente e che deve essere garantito il monitoraggio dell'efficacia e dei possibili effetti collaterali.
8	Amici Di Nico Onlus		
9	AITNE-Associazione Italiana Terapisti della Neuro e Psicomotricità dell'età evolutiva		
10	Associazione Scientifica Italiana Logopedia ASIL		
11	PERLORO ONLUS		
12	Househospital		
13	Società Italiana tecnico-scientifica di Terapia Occupazionale (SITO)	La SITO si astiene dall'assegnare alcun punteggio alle presenti affermazioni in quanto non rientrano nell'ambito di azione e intervento di Terapia Occupazionale.	-
14	Isaac Italy		

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.

Formulazione finale della raccomandazione

Successivamente al processo di consultazione pubblica e revisione esterna indipendente, 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 un possibile componente di un insieme di interventi che includa anche interventi non farmacologici.
Il Panel ha infine predisposto le premesse e i testi di commento descrittivi e di chiarimento per chiarire che la raccomandazione deve essere implementata tenendo in considerazione anche gli altri interventi esaminati nell'ambito di questa linea guida e che potrebbero essere più appropriati per il bambino o adolescente con ASD. L'uso di interventi farmacologici dovrebbe essere limitato alla gestione clinica dei sintomi associati quando gli interventi non farmacologici disponibili e adeguatamente condotti si siano rilevati insufficienti.

Nel febbraio 2023 è stato condotto un aggiornamento della letteratura disponibile. Il gruppo di revisione sistematica e i membri del Panel hanno valutato le modifiche apportate alle metanalisi ed hanno concluso che queste non hanno comportato inconsistenze con i giudizi EtD e con la raccomandazione finale formulata dal Panel sulla base dei dati presentati al meeting.

Raccomandazione finale

Il Panel 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

ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove). **Nota:** In bambini e adolescenti con ASD e Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività (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 di buona qualità specifiche per l'ADHD.

Tutti i membri del Panel e i tre revisori esterni hanno approvato la formulazione finale della raccomandazione e i testi di accompagnamento.

STABILIZZANTI DELL'UMORE

Quesito

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

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)

- 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 cross-over, parallelo o con sospensione. 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.

Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi

È stato effettuato un aggiornamento delle ricerche sistematiche della letteratura fino al febbraio 2023, senza limitazioni di lingua. Per la strategia di ricerca per gli effetti desiderabili ed indesiderabili sono stati inoltre ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli identificati attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov). Per l'identificazione di studi riguardanti l'accettabilità, i valori, l'equità, la fattibilità, le risorse economiche degli interventi è stata effettuata la ricerca sistematica della letteratura consultando le banche dati, in combinazione con le strategie sviluppate per l'identificazione degli studi sull'efficacia degli interventi.

Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 2, February 2023); Cochrane Central Register of Controlled Trials (Issue 2, March 2023):

#1MeSH 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)
#8school next age*
#9#7 or #8
#10#6 and #9
#11Carbamazepin*
#12oxcarbazepin*
#13Valproate
#14Valproic next Acid*
#15Lamotrigin*
#16Topiramat*
#17gabapentin*
#18pregabalin*
#19Lithium next Carbonate
#20mood next stabilizer*
#21Levetiracetam
#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 with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to present, in Cochrane Reviews
#24#10 and #22 with Publication Year from 2019 to present, in Trials

CENTRAL (via onlinelibrary.wiley.com)
Date Run: 18/03/2019
#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 Carbamazepin*
#12 oxcarbazepin*
#13 Valproate
#14 Valproic next Acid*
#15 Lamotrigin*
#16 Topiramat*
#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

Ovid MEDLINE(R) ALL February 20, 2023
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 exp Carbamazepine/
13 carbamazepin*.tw.
14 oxcarbazepin*.tw.
15 Valproic Acid/
16 Valproic Acid*.tw.
17 Valproate.mp.
18 Lamotrigin*.tw.
19 Lamotrigine/
20 Topiramate.mp. or Topiramate/
21 Gabapentin/ or gabapentin*.tw.
22 Pregabalin.mp. or Pregabalin/
23 pregabalin*.tw.
24 Lithium Carbonate/
25 Lithium carbonate.mp.
26 mood stabilizer$.tw.
27 Levetiracetam.mp.
28 or/12-27
29 11 and 28
30 limit 29 to yr="2019 -Current"

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

Embase 2023 February 20

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.
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 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22
24 11 and 23
25 (exp animal/ or nonhuman/) not exp human/
26 24 not 25
27 limit 26 to yr="2019 -Current"

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

APA PsycInfo February Week 2 2023

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 or/10-27
29 5 and 9 and 28
30 limit 29 to yr="2019 -Current"

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 g abapentin*.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

Web of Science 2023

1: TI=(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=(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: #3 AND #2 AND #1Timespan: 2019-01-01 to 2023-02-21

Web of Science (2019)

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

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

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

Processo di selezione degli studi di efficacia e sicurezza

Prisma flow diagram 2019

Update 2023

Studi precedenti
Identificazione di nuovi studi via database e registri
Identificazione
Screening
Inclusione
RCT inclusi nella precedente revisione (n = 7 in n = 11 pubblicazioni)
Record identificati da: Database (n = 824)
Records rimossi prima dello screening
Duplicati (n = 322)
Record per la selezione per titolo e abstract (n = 502)
Record esclusi da titolo e abstract (n = 496)
Report ricercati (n = 6)
Report non trovati (n = 0)
Report valutati per l'eleggibilità (n = 6)
Reports esclusi con motivazioni:
RS che include studi già considerati nella precedente versione (n = 3)
Obiettivo e tipo di esiti (n=2)
Dati non disponibili (n = 1)
Nuovi studi inclusi nella revisione (n = 0)
Totale studi inclusi nella revisione (n = 7 in 11 pubblicazioni)

Tabella studi esclusi aggiornamento 2023

Studio	Motivo di esclusione
Hakami T. Neuropharmacology of Antiseizure Drugs. Neuropsychopharmacology reports. 2021;41(3):336-51.	Tipo di esiti e obiettivo dello studio
Hakami T. Efficacy and tolerability of antiseizure drugs. Therapeutic Advances in Neurological Disorders. 2021;14.	Tipo di esiti e obiettivo dello studio
Limbu B, Deb S, Roy M, Lee R, Roy A, Taiwo O. Randomised controlled trials of mood stabilisers for people with autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis. BJPsych open. 2022;8(2):e52.	RS che include studi già considerati nella precedente versione
Maniram J, Karrim SBS, Oosthuizen F, Wiafe E. Pharmacological Management of Core Symptoms and Comorbidities of Autism Spectrum Disorder in Children and Adolescents: A Systematic Review. Neuropsychiatric disease and treatment. 2022;18:1629-44.	RS che include studi già considerati nella precedente versione
Martsenkovsky I, Makarenko G, Martsenkovska I. Efficacy and safety of levetiracetam and risperidone for aggression irritability, and hyperactivity in adolescent with autism spectrum disorder. European psychiatry. 2020;63:S334-.	Conference abstract senza dati disponibili
Siafis S, Ciray O, Wu H, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Krause M, et al. Pharmacological and dietary-supplement treatments for autism spectrum disorder: a systematic review and network meta-analysis. Molecular Autism. 2022;13(1).	RS che include studi già considerati nella precedente versione

Evidence to Decision Framework

In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare stabilizzanti dell'umore vs. non utilizzare stabilizzanti dell'umore?	
POPOLAZIONE:	Bambini e adolescenti con ASD
INTERVENTO:	Utilizzo di stabilizzanti dell'umore
CONFRONTO:	Non utilizzo di stabilizzanti dell'umore
ESITI PRINCIPALI:	Dis-regolazione emotiva (Irritabilità) ; Dis-regolazione emotiva (Irritabilità) ; Iperattività, Inattenzione Oppositività, Disturbi del Comportamento ; Iperattività, Inattenzione Oppositività, Disturbi del Comportamento ; Sintomatologia core ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi); Sintomatologia core ASD (comunicazione sociale, interazione sociale); Funzionamento globale, Miglioramento globale ; Funzionamento Globale, Miglioramento Globale ; Ansia evento avverso; Autoaggressività evento avverso; Dropout; Dropout dovuti ad eventi avversi; Eventi avversi
SETTING:	Ambulatoriale e Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Sistema Sanitario Nazionale
BACKGROUND:	Linee Guida ISS sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Arduino Maurizio, Bellosio Cristina, Biasci Sandra, Buono Serafino, Cordò Concetta, Di Tommaso Emanuela, Duff Clelia Maria, Felici Claudia, Massagli Angelo, Nardocci Francesco, Reali Laura, Schunemann Holger, Tancredi Raffaella, Valeri Giovanni, Venturini Lorella Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: Molteni Massimo Membri assenti: Zuddas Alessandro, Cappa Corrado Tutti i membri hanno approvato la formulazione del testo della raccomandazione sottoposta a consultazione pubblica, revisione esterna e la formulazione finale del testo della raccomandazione.

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Si veda testo **Premessa Stabilizzanti dell'umore** della sezione INTERVENTI **TERAPEUTICI FARMACOLOGICI** della Linea Guida	

Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Irrilevanti ● Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so	Si veda **Appendice A**	Per il trial che confronta la lamotrigina con il placebo (Belsito KM, 2001), è stato possibile estrarre solo i dati relativi al numero dei dropout per qualsiasi motivo e il numero dei dropout per eventi avversi. Un altro studio retrospettivo (Hardan AY, 2004) suggeriva che il topiramato è un agente potenzialmente utile e ben tollerato per il trattamento dei sintomi secondari del Disturrbo Pervasivo dello Sviluppo (PDD, Pervasive Development

		Disorder), compresi i comportamenti di condotta, la disattenzione e l'iperattività. Non è stato possibile condurre un'analisi per sottogruppi basata sulla presenza di disturbi dell'umore in quanto tale caratteristica non è stata considerata come criterio di inclusione in nessuno degli studi e che nessuna misura di esito è stata presentata in modo disaggregato per questa categoria di partecipanti.

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ● Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non lo so	Si veda **Appendice**	Per il trial che confronta la lamotrigina con il placebo (Belsito KM, 2001), è stato possibile estrarre solo i dati relativi al numero dei dropout per qualsiasi motivo e il numero dei dropout per eventi avversi. Un altro studio retrospettivo (Hardan AY, 2004) suggeriva che il

		topiramato è un agente potenzialmente utile e ben tollerato per il trattamento dei sintomi secondari del Disturrbo Pervasivo dello Sviluppo (PDD, Pervasive Development Disorder), compresi i comportamenti di condotta, la disattenzione e l'iperattività. Non è stato possibile condurre un'analisi per sottogruppi basata sulla presenza di disturbi dell'umore in quanto tale caratteristica non è stata considerata come criterio di inclusione in nessuno degli studi e che nessuna misura di esito è stata presentata in modo disaggregato per questa categoria di partecipanti.

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta	La qualità delle prove è stata abbassata principalmente per imprecisione, dato il basso numero di partecipanti nei trial, per le modalità di conduzione della randomizzazione e per rischi legati al reporting selettivo degli esiti, e alle sponsorizzazioni dei trial da parte	

○ Nessuno studio incluso	dell'Industra farmaceutica. Inoltre, molti dati relativi agli effetti sugli esiti considerati provengono da singoli studi. Complessivamente la qualità delle prove è ***molto bassa*** (poiché viene valutata considerando l'esito critico con la valutazione più bassa).	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante	Dalla ricerca di letteratura, aggiornata al febbraio 2023, sono stati individuati due studi (McConachie *et al.*, 2015; McConachie *et al.*, 2018) che riportano i risultati di un progetto (il progetto MeASURe) che aveva i seguenti obiettivi: a. Identificare ed esaminare gli strumenti utilizzati per la valutazione degli esiti in bambini con ASD; b. Identificare quali esiti sono importanti per i genitori di bambini con ASD per il monitoraggio dei progressi nel tempo. Per rispondere a questi due obiettivi il progetto prevedeva: 1) una revisione della letteratura qualitativa, usando le banche dati MEDLINE, CINAHL e PsycINFO (fino a dicembre 2012); 2) una consultazione - tramite gruppi e via e-mail – con le famiglie di bambini ed adolescenti con disturbo dello spettro autistico; 3) un sondaggio attraverso reti di professionisti della salute, dell'istruzione e ricercatori per esplorare quali esiti sono più spesso misurati dai professionisti della prima infanzia nel monitorare i progressi dei bambini. <u>Risultati</u> È stata riscontrata una notevole differenza tra gli esiti valutati importanti dai genitori e gli esiti più frequentemente misurati da clinici ed educatori. L'esperienza dei genitori con i loro figli li portano ad enfatizzare risultati quali il benessere emotivo dei bambini ed il loro funzionamento all'interno del nucleo famigliare. I clinici e gli educatori hanno riconosciuto di essere portati a misurare, invece, ciò per cui hanno gli strumenti. Inoltre, hanno riconosciuto che la loro pratica è influenzata da un'enfasi sulle caratteristiche dei sintomi core che definiscono lo spettro del disturbo autistico e sui disturbi del comportamento; quindi, sono più portati a pensare come il bambino agisce sull'ambiente piuttosto che vedere come il bambino è influenzato dall' ambiente. In seguito alla consultazione con i genitori, sono stati selezionati e discussi gli esiti legati a difficoltà funzionali, indicatori di livelli di attività, indicatori di relazioni sociali ed esiti legati alla famiglia. Di seguito sono riportati i primi 10 esiti con la seguente gerarchia dal primo all'ultimo in ordine di importanza:	

Esito	Rank
Felicità	1
Ansia	2
Disagio se si viene toccati, ipersensibilità a luci o rumori troppo forti	3,5
Auto stima	3,5
Angoscia	5
Comprensione di immagini e risoluzione di problemi utilizzando il ragionamento visivo	7
Relazioni con fratelli e sorelle	7
Stress genitoriale (insonnia, sintomi fisici)	7
Aggressività	10
Insonnia notturna	10
Esclusione sociale	10

Bibliografia

- McConachie H, Parr JR, Glod M, Hanratty J, Livingstone N, Oono IP, Robalino S, Baird G, Beresford B, Charman T, Garland D, Green J, Gringras P, Jones G, Law J, Le Couteur AS, Macdonald G, McColl EM, Morris C, Rodgers J, Simonoff E, Terwee CB, Williams K. Systematic review of tools to measure outcomes for young children with autism spectrum disorder. *Health Technol Assess*. 2015 Jun;19(41):1-506
- McConachie H, Livingstone N, Morris C, Beresford B, Le Couteur A, Gringras P, Garland D, Jones G, Macdonald G, Williams K, Parr JR. Parents Suggest Which Indicators of Progress and Outcomes Should be Measured in Young Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018 Apr;48(4):1041-1051

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ●Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so	**Per ciò che concerne gli effetti desiderabili** Le prove sono molto incerte circa l'effetto del trattamento con gli stabilizzanti dell'umore su: - dis-regolazione emotiva (irritabilità) - sintomatologia core ASD (comunicazione sociale, interazione sociale) - funzionamento globale, Miglioramento globale Potrebbero ridurre: - iperattività, - mancanza di attenzione, - comportamenti oppositivi - sintomatologia core (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi). **Per ciò che concerne gli effetti indesiderabili**: Le prove sono molto incerte circa l'effetto del trattamento con gli stabilizzanti dell'umore su: - auto-aggressività, ansia, dis-regolazione e iperattività emotiva considerate come eventi avversi - eventi avversi - dropout e dropout dovuti ad eventi avversi. Per quanto attiene ai valori, i due studi inclusi hanno riscontrato una notevole differenza tra gli esiti valutati importanti dai genitori e gli esiti più frequentemente misurati da clinici ed educatori.	

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Costi molto elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non so	Vedi report analisi economica	

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Vedi report analisi economica	

Costo efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso	Vedi report analisi economica	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ● Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia	È stata utilizzata la stessa ricerca sistematica effettuata per efficacia e sicurezza poiché non era stato applicata alcuna limitazione e abbiamo recuperato dalle banche dati di ricerca 971 citazioni. Dopo la selezione non è stato reperito nessuno studio specifico sull'impatto del trattamento con stabilizzanti dell'umore sull'equità. Infatti, ad oggi, nessun anticonvulsivante/stabilizzante dell'umore è attualmente autorizzato per uso pediatrico per il disturbo dello spettro autistico. In questi casi gli anticonvulsivanti/stabilizzanti dell'umore sono usati "off label". L'aggiornamento della ricerca, effettuata in data 20 febbraio 2023, così come quella condotta nel 2019, non ha portato all'identificazione di studi di impatto in termini di equità del trattamento con stabilizzanti	

○ Non so	dell'umore in bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico.	

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali Stakeholder?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so	La ricerca della letteratura, aggiornata al febbraio 2023, ha portato all'identificazione di sette documenti che riportavano dati sull'accettabilità. Di questi, uno era una revisione sistematica sulla farmacoutilizzazione (Jobski *et al.*, 2017) e otto (Aman *et al.*, 1995; Bowker *et al.*, 2011; Douglas *et al.*, 2013; Goin-Kochel *et al.*, 2009; Langworthy-Lam *et al.*, 2002; Satoh *et al.*, 2016; Siegel *et al.*, 2014; Toro *et al.*, 2006) contenevano dati riguardanti l'accettabilità del trattamento con stabilizzanti dell'umore o trattamenti farmacologici in generale in bambini e adolescenti con ASD. ***Dropout*** Ai fini di valutare l'accettabilità del trattamento abbiamo estratto, nell'ambito della revisione sistematica su efficacia e sicurezza del trattamento, i dati relativi ai drop-out dovuti a qualsiasi causa e ai drop-out dovuti ad eventi avversi. I risultati sono riportati nella Sof in **Appendice D**. ***Accettabilità stabilizzanti e farmaci psicotropi in generale*** Gli studi che contenevano altri dati relativi all'accettabilità del trattamento con stabilizzanti dell'umore o trattamento farmacologico in generale sono di seguito riportati. Nello studio (Aman *et al.*, 1995) ai caregiver di 1.595 casi di ASD, erano stati inviati alcuni questionari, tra le altre cose, agli intervistati dovevano valutare il loro grado di soddisfazione per i farmaci elencati nei moduli d'indagine (1 = "molto soddisfatto" a 4 = "molto insoddisfatto"). In generale, i partecipanti erano più soddisfatti degli anticonvulsivanti, antidepressivi e stimolanti. Il grado di soddisfazione relativa agli stabilizzanti dell'umore aveva una media pari a 2,07. Uno studio (Langworthy-Lam *et al.*, 2002) usava lo stesso strumento di valutazione dello studio di Aman e collaboratori (Aman *et al.*, 1995). I partecipanti, 1.538 persone di età compresa tra i 3 e i 56 anni con ASD, dovevano valutare il loro grado di soddisfazione per i farmaci che utilizzavano (1 = "molto soddisfatto" a 4 = "molto insoddisfatto"). La media delle valutazioni di soddisfazione attribuite agli stabilizzanti dell'umore era pari a 1,68. Una survey spagnola (Toro *et al.*, 2006) aveva l'obiettivo di studiare i comportamenti prescrittivi degli psichiatri spagnoli che trattano bambini e adolescenti. Tale survey serviva a registrare la loro prima scelta e le loro preferenze per interventi farmacologici, psicoterapeutici e psicoeducativi in cinque disturbi: autismo, depressione, ansia da separazione, compulsivo ossessivo e disturbi da deficit di attenzione e iperattività. I risultati in generale mostravano che la maggior parte degli	

	psichiatri spagnoli preferisce i trattamenti combinati (farmaco+intervento psicosociale) in tutti i disturbi, solo il 2-10% avrebbe usato un solo trattamento. Sembra esserci una tendenza a trasferire nei bambini, l'efficacia di interventi testati negli adulti. In particolare, per i bambini e gli adolescenti con ASD gli stabilizzanti dell'umore erano i farmaci di prima scelta per il 16% degli intervistati. Uno studio svolto negli Stati Uniti d'America (Goin-Kochel *et al.*, 2009) esaminava le valutazioni di efficacia del caregiver/genitori rispetto ad un'ampia gamma di trattamenti biologici e educativo/comportamentali comunemente utilizzati per il trattamento di bambini con ASD. Lo studio utilizzava un questionario web-based e si è valso della collaborazione di più di 200 organizzazioni di supporto all'autismo per distribuirlo a livello nazionale e internazionale. 479 su 531 famiglie contattate hanno risposto alla survey (90,2 %). Rispetto alle 9 categorie di farmaci considerate (antidepressivi, antipsicotici, antipsicotici atipici, stabilizzanti dell'umore stimolanti, vari specifici e altri), il 50-80% rispondeva che il "bambino è migliorato" mentre il 15-20% riferisce che il "'bambino è peggiorato". In particolare, per gli stabilizzanti dell'umore, la valutazione dell'efficacia da parte dei genitori mostrava che il 14,6% (70/479) riferiva che almeno uno stabilizzante dell'umore era stato assunto. Tra coloro che lo avevano assunto almeno una volta il 28,6% (20/70) riferiva un miglioramento notevole ("bambino migliorato sensibilmente"), il 35,7% (25/70) riferiva un piccolo miglioramento ("bambino migliorato poco"), il 18,6% (13/70) riferiva "nessun effetto apprezzabile" e il 17,1% (12/70) riferiva che il "bambino è peggiorato". Un altro studio (Douglas *et al.*, 2013) arruolava 30 bambini e adolescenti con ASD tra i 5 e i 21 anni di età (media: 12 anni) sottoposti a trattamento con Oxcarbazepina. In questo studio, l'elevato tasso di eventi avversi suggeriva che l'utilizzo del farmaco dovrebbe essere somministrato con una certa cautela: il 23% dei partecipanti interrompeva lo studio a causa di eventi avversi, che andavano dal peggioramento dell'irritabilità all'iponatremia e alle convulsioni. Sebbene per il litio non sono stati fatti studi randomizzati controllati, uno studio retrospettivo del 2014 (Siegel *et al.*, 2014) arruolava 30 bambini e adolescenti con ASD a cui era stato prescritto il litio. Lo studio mostrava che in individui che presentavano due o più sintomi dell'umore, uno dei quali era mania o euforia elevata, i sintomi miglioravano significativamente con l'assunzione del Litio. Nello studio veniva utilizzata la scala CGI-I. Pertanto, questo studio suggerisce che il litio può essere un farmaco di interesse per una categoria di persone con ASD che presentano due o più sintomi di disturbo dell'umore, in particolare mania o euforia. Satoh e collaboratori (Satoh *et al.*, 2016) hanno estratto dal Japan Medical Data Center dati sui rimborsi per bambini e adolescenti con nuova diagnosi di PDD dal 2005 (n=342) al 2010 (n=3.276). Il tasso di prescrizione di stabilizzanti dell'umore aumentava in modo esiguo da un'assenza di uso nel 2005 al 0,2% nel 2010. Il trattamento dei sintomi PDD con politerapia andava dal 4,4% al 10,1% nello stesso periodo. Un ulteriore aggiustamento per il disturbo autistico non cambiava la tendenza di prescrizione di tutti i farmaci.	

	Infine, uno studio, sulle alternative di trattamento (Bowker *et al.*, 2011), ha effettuato una survey tramite somministrazione di questionari per indagare le motivazioni alla base della scelta terapeutica dei genitori di bambini e adolescenti con ASD e la loro percezione dei cambiamenti in seguito alla terapia assunta. Sono stati raccolti 970 questionari, il 96,4% relativo a bambini ed adolescenti con ASD e compilati dai genitori. Dalla survey è emerso che il 77% dei soggetti avevano ricevuto una terapia per ASD nel corso della vita, con una frequenza maggiore nel Nord America (76,7%) rispetto al resto del mondo (57,1%). Solo il 14,6% faceva uso di farmaci. In base alla valutazione del genitore sull'efficacia del trattamento, l'area di funzionamento che più traeva vantaggio dalla terapia farmacologica era quella comportamentale (31,9%), mentre un numero minore di genitori indicava un maggiore giovamento nelle aree cognitiva (16,3%), dell'attenzione (14,2%), linguistica (12,8%), sociale (11,3%) e fisica (3,5%). Le ragioni più frequenti per l'interruzione della terapia farmacologica erano la mancanza di efficacia e gli eventi avversi. Lo stesso studio riporta che tra i fattori che i genitori ritengono determinanti nella scelta della tipologia di trattamento per i figli con ASD, vi erano: a) le opinioni relative alle cause che provocano il disturbo b) lo stile genitoriale c) lo stile di vita d) lo status socioeconomico e) la facilità di accesso ai servizi e alle cure f) l'impatto dei media e le testimonianze di altre famiglie. Lo studio conclude che l'evidenza scientifica non è, per i genitori, determinante per la scelta dei trattamenti; infatti, le terapie supportate da prove di efficacia spesso sono sottoutilizzate mentre frequentemente si ricorre a trattamenti non evidence-based che, in alcuni casi, possono essere anche potenzialmente dannosi. Lo studio conclude che la comunità scientifica ha la responsabilità di esplorare tutte le strade possibili per aiutare i genitori a prendere decisioni ben informate. ***Farmacoutilizzazione*** Una revisione (Jobski *et al.*, 2017) includeva 47 studi trasversali che consideravano, tra gli altri, il trattamento con antipsicotici, antidepressivi e psicostimolanti. La maggior parte degli studi includeva bambini ed adolescenti con ASD. 24 studi considerano il trattamento con stabilizzanti dell'umore. La prevalenza d'uso attuale o durante il periodo di studio variava da 3,9% al 24,6% e l'acido valproico sembra essere il farmaco con una maggiore prevalenza d'uso. Negli altri periodi la prevalenza d'uso era molto variabile e variava a seconda del tipo di stabilizzante dell'umore e dell'età. In **Appendice E** sono sono riportati in dettaglio i dati di farmacoutilizzazione relativi a 20 (Aman *et al.*, 1995; Aman, *et al.*,2003; Bachmann*et al.*, 2013; Frazier *et al.*, 2011; Goin-Kochel *et al.*, 2007; Langworthy-Lam *et al.*, 2002; Lake *et al.*, 2014; Logan *et al.*, 2012; Logan *et al.*, 2015; Louw *et al.*, 2013; Memari *et al.*, 2012; Mire *et al.*, 2015;	

	Murray *et al.*, 2014; Rosenberg et al, 2010; Schubart *et al.*, 2014; Stein *et al.*, 2012; Sullivan & Sadeh., 2015; Tureck *et al.*, 2013; Witwer & Lecavalier, 2005) dei 24 studi inclusi nella revisione: Inoltre, Schubart e collaboratori (Schubart *et al.*, 2014) evidenziava un utilizzo maggiore degli stabilizzzanti dell'umore in bambini e adolescenti con ASD tra i 3 e i 17 anni di età rispetto al gruppo di controllo. Il dato si confermava anche per la durata del trattamento: da 150 a 192 giorni, nella fascia dei 3-5 anni e da 265 a 283 giorni nella fascia 6-11 anni. Uno studio statunitense (Goin-Kochel *et al.*, 2007) mostrava che tra i bambini della prima infanzia (1,7–5,9 anni) la percentuale di chi aveva assunto almeno una volta gli stabilizzanti dell'umore (2,4%) e di chi continuava ad assumerli (2,4%) era la stessa. Nella fascia di età 6-11.9 anni, l'11.8% li aveva assunti almeno una volta e il 5.9% li stava continuando ad assumere; tra gli adolescenti (12,21,9 anni) il 25,6% aveva assunto gli stabilizzanti dell'umore almeno una volta mentre il 22,2% li assumeva stabilmente. **Bibliografia** • Aman MG, Lam KS, Collier-Crespin A. Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines among individuals with autism in the Autism Society of Ohio. *J Autism Dev Disord*. 2003;33(5):527-534 • Aman MG, Van Bourgondien ME, Wolford PL, Sarphare G. Psychotropic and anticonvulsant drugs in subjects with autism: prevalence and patterns of use. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34(12):1672-1681 • Bachmann CJ, Manthey T, Kamp-Becker I, Glaeske G, Hoffmann F. Psychopharmacological treatment in children and adolescents with autism spectrum disorders in Germany. *Research in developmental disabilities*. 2013;34(9):2551-2563 • Bowker A, D'Angelo NM, Hicks R, Wells K. Treatments for autism: parental choices and perceptions of change. *J Autism Dev Disord*. 2011;41(10):1373-1382 • Douglas JF, Sanders KB, Benneyworth MH, Smith JL, Dejean VM, McGrew SG, Veenstra-Vanderweele J. Brief report: retrospective case series of oxcarbazepine for irritability/agitation symptoms in autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(5):1243-1247 • Frazier TW, Shattuck PT, Narendorf SC, Cooper BP, Wagner M, Spitznagel EL. Prevalence and correlates of psychotropic medication use in adolescents with an autism spectrum disorder with and without caregiver-reported attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011;21(6):571-579 • Goin-Kochel RP, Mackintosh VH Myers BJ. Parental reports on the efficacy of treatments and therapies for their children with autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord*. 2009;3(2):528-537	

	• Goin-Kochel RP, Myers BJ, Mackintosh VH. Parental reports on the use of treatments and therapies for children with autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord*. 2007;1(3);195-209 • Jobski K, Höfer J, Hoffmann F, Bachmann C. Use of psychotropic drugs in patients with autism spectrum disorders: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;135(1): 8-28 • Lake JK, Weiss JA, Dergal J, Lunsky Y. Child, parent, and service predictors of psychotropic polypharmacy among adolescents and young adults with an autism spectrum disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24(9):486-493 • Langworthy-Lam KS, Aman MG, Van Bourgondien ME. Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines in individuals with autism in the Autism Society of North Carolina. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2002;12(4):311-321 • Logan SL, Carpenter L, Leslie RS, Garrett-Mayer E, Hunt KJ, Charles J, Nicholas JS. Aberrant Behaviors and Co-occurring Conditions as Predictors of Psychotropic Polypharmacy among Children with Autism Spectrum Disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(4): 323-336 • Logan SL, Nicholas JS, Carpenter LA, King LB, Garrett-Mayer E, Charles JM. High prescription drug use and associated costs among Medicaid-eligible children with autism spectrum disorders identified by a population-based surveillance network. *Ann Epidemiol*. 2012;22(1):1-8 • Louw KA, Bentley J, Sorsdahl K, Adnams CM. Prevalence and patterns of medication use in children and adolescents with autism spectrum disorders in the Western Cape, South Africa. *Child Adolesc Ment Health*. 2013;25(1):69-79 • Memari AH, Ziaee V, Beygi S, Moshayedi P, Mirfazeli FS. Overuse of psychotropic medications among children and adolescents with autism spectrum disorders: perspective from a developing country. *Res Dev Disabil*. 2012;33(2):563-569 • Mire SS, Raff NS, Brewton CM, Goin-Kochel RP. Age related trends in treatment use for children with autism spectrum disorder. *Res Autism Spectr Disord*; 2015;15-16:29-41 • Murray ML, Hsia Y, Glaser K, Simonoff E, Murphy DG, Asherson PJ, Eklund H, Wong IC. Pharmacological treatments prescribed to people with autism spectrum disorder (ASD) in primary health care. *Psychopharmacology*. 2014;231(6), 1011–1021 • Rosenberg, R. E., Mandell, D. S., Farmer, J. E., Law, J. K., Marvin, A. R., & Law, P. A. (2010). Psychotropic medication use among children with autism spectrum disorders enrolled in a national registry, 2007-2008. *J Autism Dev Disord.* 2010;40(3):342-351 • Schubart JR, Camacho F, Leslie D. Psychotropic medication trends among children and adolescents with autism spectrum disorder in the Medicaid program. *Autism*. 2014;18(6):631-637 • Satoh M, Obara T, Nishigori H, Ooba N, Morikawa Y, Ishikuro M, Metoki H, Kikuya M, Mano N. Prescription trends in children with pervasive developmental disorders: a claims data-based study in Japan. *World J Pediatr*. 2016;12(4):443-449	

	• Siegel M, Beresford CA, Bunker M, Verdi M, Vishnevetsky D, Karlsson C, Teer O, Stedman A, Smith KA. Preliminary investigation of lithium for mood disorder symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014; 24(7):399-402 • Stein BD, Sorbero MJ, Goswami U, Schuster J, Leslie DL. Impact of a private health insurance mandate on public sector autism service use in Pennsylvania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(8):771-779 • Sullivan AL, Sadeh S. Psychopharmacological treatment among adolescents with disabilities: Prevalence and predictors in a nationally representative sample. *School psychology quarterly*. 2015;30(3):443-455 • Toro J, Mur M, Canto T. Psychiatric treatments for children and adolescents preferred by Spanish psychiatrists. *The European Journal of Psychiatry*. 2006;20(4) https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0213-61632006000400004&script=sci_arttext&tlng=pt • Tureck K, Matson JL, Turygin N, Macmillan K. Rates of psychotropic medication use in children with ASD compared to presence and severity of problem behaviors. *Res Autism Spectr Disord*. 2013;7(11):1377-1382 • Witwer A, Lecavalier L. Treatment incidence and patterns in children and adolescents with autism spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15(4):671-681	

Fattibilità

E' fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so	La ricerca della letteratura, aggiornata a febbraio 2023, non ha permesso di reperire alcuno studio che riportasse dati sulla fattibilità del trattamento con stabilizzanti dell'umore in bambini e adolescenti con ASD. Abbiamo esaminato le sezioni di background e discussione degli RCT recuperati su studi di efficacia e degli studi non randomizzati relativi agli altri domini per cercare dati, considerazioni e riferimenti aggiuntivi sugli ostacoli all'attuazione della terapia e alla sostenibilità dell'implementazione del trattamento. Nessuno di questi riportava dati sulla fattibilità del trattamento con stabilizzanti dell'umore in bambini e adolescenti con ASD.	

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	**Piccoli**	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	**Piccoli**	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	**Importante incertezza o variabilità**	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	**Non è favorevole né al confronto né all'intervento**	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	**Costi moderati**	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	**Bassa**	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	**Nessuno studio incluso**
EQUITA'	Riduce l'equità	**Probabilmente riduce l'equità**	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	**Raccomandazione condizionata contro l'intervento**	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	●	○	○	○

APPENDICE A

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% IC)		Effetto relativo (95% IC)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con placebo o nessun trattamento	Rischio con stabilizzanti dell'umore			
Dis-regolazione emotiva (Irritabilità) valutato con: ABC - Irritability Scala da: 0 a 45 Follow up: 9.5 settimane	-	SMD **0.48 inferiore** (1.47 inferiore a 0.5 maggiore)	-	117 (4 RCT)[1,2,3,4]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b,c]
Iperattività, Inattenzione Oppositività, Disturbi del Comportamento (Disturbi esternalizzanti) valutato con: ABC - Hyperactivity Scala da: 0 a 48 Follow up: 8 settimane	-	SMD **1.87 inferiore** (2.63 inferiore a 1.12 inferiore)	-	40 (1 RCT)[1]	⊕⊕◯◯ BASSA[d,e]
Sintomatologia core ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi) (Stereotipie) valutato con: ABC stereotypy (punteggi minori indicano miglioramento) Scala da: 0 a 21 Follow up: 8 settimane	-	SMD **2.02 inferiore** (2.8 inferiore a 1.25 inferiore)	-	40 (1 RCT)[1]	⊕⊕◯◯ BASSA[d,e]
Sintomatologia core ASD (comunicazione sociale, interazione sociale) valutato con: ABC - Social Withdrawal e PEP-3 comunication composite score Scala da: 0 a 60 Follow up: 16	-	SMD **0.67 inferiore** (1.43 inferiore a 0.1 maggiore)	-	107 (2 RCT)[1,6]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[c,f,g,h]
	Popolazione in studio				

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% IC)		Effetto relativo (95% IC)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con placebo o nessun trattamento	Rischio con stabilizzanti dell'umore			
Funzionamento globale, Miglioramento globale (Miglioramento Globale) valutato con: CGI-I numero di responders con punteggi ≤2 Follow up: 10 settimane	200 per 1.000	**236 per 1.000** (96 a 578)	**RR 1.18** (0.48 a 2.89)	57 (2 RCT)[3,4]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[i,j]
Funzionamento Globale, Miglioramento Globale (Funzionamento globale) valutato con: ABC total punteggi minori indicano miglioramento) Scala da: 0 a 174 Follow up: 24	-	SMD **0.55 inferiore** (1.04 inferiore a 0.07 inferiore)	-	67 (1 RCT)[6]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[c,g,k]

* Il rischio nel gruppo di intervento (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e sull'effetto relativo dell'intervento (e il suo IC al 95 %).
IC: Confidence interval; RR: Risk ratio; SMD: Standardised mean difference

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per rischio non chiaro in 3 trial per il selection bias e in 2 trial per detection bias e alto rischio di reporting bias per 1 studio e di altri bias in 1 studio.
b. Abbassato di due livelli perchè riscontrata elevata eterogeneità (I^2=84%; p=0,0003).
c. Abbassato di due livelli perchè il campione studiato ha una bassa numerosità (<400) e c'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia benefici apprezzabili che danni apprezzabili.
d. Abbassato di un livello perchè il dato proviene da un unico studio con pochi partecipanti quindi è poco rappresentativo e non generalizzabile alla popolazione considerata dai criteri di inclusione.
e. Abbassato di un livello perchè il campione studiato ha una bassa numerosità (<400)
f. Abbassato di un livello perchè solo in 1 trial presenta rischio non chiaro per selection bias (generazione della sequenza di randomizzazione) e reporting bias e alto rischio di performance bias.
g. Abbassato di un livello per problemi di generalizzabilità dovuti alla popolazione: in uno studio i bambini avevano una diagnosi di ASD con anomalie all'EEG.

h. Abbassato di due livelli per rilevata eterogeneità (I^2=72% p=0,006).
i. Abbassato di un livello per rischio non chiaro in entrambi i trial per il selection bias, 1 studio rischio non chiaro per detection bias e altri bias, 1 studio alto rischio per reporting bias e 1 studio alto rischio di altri bias.
j. Abbassato di due livelli perchè il campione studiato ha una bassa numerosità (OIS not met) e c'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia benefici apprezzabili che danni apprezzabili.
k. Abbassato di un livello per rischio non chiaro in entrambi i selection bias e alto per altri bias.

Bibliografia

1. Rezaei V, Mohammadi MR, Ghanizadeh A, Sahraian A, Tabrizi M, Rezazadeh SA, Akhondzadeh S. Double-blind, placebo-controlled trial of risperidone plus topiramate in children with autistic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Oct 1;34(7):1269-72
2. Wasserman S, Iyengar R, Chaplin WF, Watner D, Waldoks SE, Anagnostou E, Soorya L, Hollander E. Levetiracetam versus placebo in childhood and adolescent autism: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006 Nov;21(6):363-7
3. Hollander E, Chaplin W, Soorya L, Wasserman S, Novotny S, Rusoff J, Feirsen N, Pepa L, Anagnostou E. Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Mar;35(4):990-8
4. Hellings JA, Weckbaugh M, Nickel EJ, Cain SE, Zarcone JR, Reese RM, Hall S, Ermer DJ, Tsai LY, Schroeder SR, Cook EH. A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005 Aug;15(4):682-92
5. Wang M, Jiang L, Tang X. Levetiracetam is associated with decrease in subclinical epileptiform discharges and improved cognitive functions in pediatric patients with autism spectrum disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Aug;13:2321-2326

APPENDICE B

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% IC)		Effetto relativo (95% IC)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con placebo o nessun trattamento	Rischio con stabilizzanti dell'umore			
Dis-regolazione emotiva (Irritabilità) valutato con: numero di Eventi Avversi Follow up: 16 settimane	26 per 1.000	**44 per 1.000** (8 a 227)	**RR 1.70** (0.33 a 8.85)	80 (2 RCT)[1,2]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b,c]
	Popolazione in studio				
Iperattività, Inattenzione Oppositività, Disturbi del Comportamento (Disturbi esternalizzanti) valutato con: numero di eventi avversi Follow up: 10 settimane	0 per 1.000	**0 per 1.000** (0 a 0)	**RR 3.00** (0.14 a 65.90)	20 (1 RCT)[3]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSAa[c,d]
	Popolazione in studio				
Ansia evento avverso valutato con: checklist per eventi avversi Follow up: 8 settimane	250 per 1.000	**110 per 1.000** (10 a 1.000)	**RR 0.44** (0.04 a 5.46)	13 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[c,e]
	Popolazione in studio				
Autoaggressività evento avverso valutato con: checklist per eventi avversi Follow up: 10 settimane	0 per 1.000	**0 per 1.000** (0 a 0)	**RR 3.00** (0.14 a 65.90)	20 (1 RCT)[3]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[c,d]
	Popolazione in studio				
Dropout valutato con: Numero di partecipanti che hanno discontinuato il trattamento per qualsiasi causa Follow up: 12,3 settimane	78 per 1.000	**121 per 1.000** (52 a 277)	**RR 1.55** (0.67 a 3.56)	195 (6 RCT)[1,2,3,4,5,6,]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[b,c,f]
	Popolazione in studio				

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% IC)		Effetto relativo (95% IC)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con placebo o nessun trattamento	Rischio con stabilizzanti dell'umore			
Dropout dovuti ad eventi avversi valutato con: Numero di partecipanti che hanno discontinuato il trattamento a causa di eventi avversi Follow up: 10,5 settimane	98 per 1.000	**108 per 1.000** (34 a 336)	**RR 1.10** (0.35 a 3.43)	112 (4 RCT)[3,4,45,6]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[c,g]
	Popolazione in studio				
Eventi avversi valutato con: numero di partecipanti con eventi avversi	328 per 1.000	**354 per 1.000** (210 a 597)	**RR 1.08** (0.64 a 1.82)	137 (4 RCT)[1,2,5,6]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[b,c,h]

Bibliografia

1. Hollander E, Soorya L,Wasserman S,Esposito K,Chaplin W,Anagnostou E.. Divalproex sodium vs. placebo in the treatment of repetitive behaviours in autism spectrum disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006 Apr;9(2):209-13
2. Wang W, Jiang L, Tang X. Levetiracetam is associated with decrease in subclinical epileptiform discharges and improved cognitive functions in pediatric patients with autism spectrum disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Aug 31;13:2321-2326
3. Wasserman S, Iyengar R,Chaplin WF,Watner D,Waldoks SE,Anagnostou, E, et al.. Levetiracetam versus placebo in childhood and adolescent autism: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006 Nov;21(6):363-7
4. Belsito KM, Law PA,Kirk KS,Landa RJ,Zimmerman AW. Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord*. 2001 Apr;31(2):175-81
5. Hollander E, Chaplin W,Soorya L,Wasserman S,Novotny S,Rusoff J,et al.. Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacol*. 2010 Mar;35(4):990-8
6. Hellings JA, Weckbaugh M,Nickel EJ,Cain SE,Zarcone JR,Reese RM,*et al.*. A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005 Aug;15(4):682-92

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per rischio non chiaro per il selection bias di generazione di sequenza di randomizzazione in 2 studi, per l'altro selection bias (allocazione dei gruppi) in 1 studio; rischio non chiaro per il reporting bias in 1 trial; alto rischio in 1 trial per il performance bias e alto rischio per altri bias in 1 trial.
b. Abbassato di un livello per problemi di generalizzabilità dovuti alla popolazione: in uno studio i bambini avevano una diagnosi di ASD con anomalie all'EEG.
c. Abbassato di due livelli perchè il campione studiato ha una bassa numerosità (OIS not met) e c'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia benefici apprezzabili che danni apprezzabili.
d. Abbassata di un livello per rischio non chiaro in tutti i bias ad eccezione dll'attrition bias.
e. Abbassato di un livello per rischio non chiaro in entrambi i selection bias e alto per altri bias.
f. Abbassato di due livelli per alto rischio di reporting bias in 2 studi, alto rischio di perfomance bias in 1 studio, rischio non chiaro in 5 trial per il selection bias, rischio non chiaro in 1 trial per performance bias, in 2 trial per il detection bias e di reporting bias in 1 studio, 2 studi ad alto rischio e 2 a rischio non chiaro per altri bias.
g. Abbassato di un livello per alto rischio di reporting bias in 2 studi, rischio non chiaro in 3 trial per il selection bias, in 1 trial per il performance bias e in 2 trial per detection bias e rischio non chiaro in 3 trial e alto rischio in 1 studio per altri bias.
h. Abbassato di due livelli per rischio non chiaro in tutti gli studi per il selection bias e in 1 trial per detection bias, alto rischio di performance bias in 1 trial e di reporting bias in 1 trial, rischio alto di altri bias in 2 studi e non chiaro in 1 studio.

APPENDICE C

Rischi relativi per eventi avversi per ogni stabilizzante dell'umore vs placebo considerato nei trials inclusi

EVENTO AVVERSO (Stabilizzante)	N° Studi	N° Partecipanti	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)
Iperattività (Levetiracetam)	1	20	3.00 [0.14, 65.90]
Ansietà (Valproato)	1	13	0.44 [0.04, 5.48]
Autolesionismo (Levetiracetam)	1	20	3.00 [0.14, 65.90]
Infezione (Valproato)	1	27	0.46 [0.06, 2.31]
Agitazione (Levetiracetam, Valproato)	2	47	1.20 [0.21, 6.70]
Levetiracetam	1	20	1.00 [0.07, 13.87]
Valproato	1	27	1.38 [0.14, 13.37]
Sedazione (Topiramato)	1	40	0.25 [0.03, 2.05]
Parestesia (Topiramato)	1	40	5.00 [0.54, 30.96]
Sonnolenza (Topiramato, Levetiracetam, Valproato)	4	164	1.29 [0.25, 6.60]
Topiramato	1	40	7.00 [0.95, 51.80]
Levetiracetam	1	67	3.27 [0.14, 77.57]
Valproato	2	57	0.42 [0.05, 3.40]
Insonnia (Topiramato, Levetiracetam, Valproato)	3	87	1.23 [0.26, 5.79]
Levetiracetam	1	20	0.33 [0.02, 7.32]
Topiramato	1	40	5.00 [0.54, 30.96]
Valproato	1	27	0.69 [0.11, 4.17]
Riduzione Appetito (Topiramato, Levetiracetam)	2	60	5.45 [1.02, 29.23]
Topiramto	1	40	7.00 [0.95, 51.80]
Levetiracetam	1	20	3.00 [0.14, 65.90]
Aumento Appetito (Topiramato)	1	40	0.20 [0.03, 1.58]
Costipazione (Valproato)	1	30	0.58 [0.11, 3.00]
Vomito (Valproato)	1	30	3.50 [0.44, 27.75]
Irritabilità (Levetiracetam, Valproato)	2	80	1.70 [0.33, 8.85]
Valproato	1	13	1.33 [0.19, 9.21]
Levetiracetam	1	67	3.27 [0.14, 77.57]
Mal di testa (Valproato)	2	57	1.53 [0.49, 4.85]
Nausea (Topiramato, Valproato)	2	70	2.32 [0.80, 6.72]
Topiramato	1	40	3.00 [0.68, 13.12]
Valproato	1	30	1.75 [0.38, 8.15]
Vertigini (Topiramato)	1	40	4.00 [0.49, 32.72]
Diarrea (Valproato)	1	30	3.50 [0.44, 27.75]
Dolore Addominale (Valproato)	1	30	1.75 [0.38, 8.15]
Letargia (Valproato)	1	30	6.18 [0.35, 110.11]
Rash cutaneo (Valproato)	2	57	4.63 [0.88, 24.13]
Brividi (Valproato)	1	30	2.63 [0.31, 22.46]
Febbre (Valproato)	1	30	3.50 [0.44, 27.75]
Aumento di peso (Levetiracetam, Valproato)	4	90	1.37 [0.60, 3.11]
Levetiracetam	1	20	3.00 [0.14, 65.90]
Valproato	3	70	1.29 [0.55, 3.02]
Riduzione di peso (Levetiracetam)	1	20	3.00 [0.14, 65.90]
Impulsività (Levetiracetam)	1	20	3.00 [0.14, 65.90]
Poliuria (Valproato)	1	27	3.53 [0.19, 67.10]
Enuresi (Levetiracetam)	1	20	0.33 [0.02, 7.32]
Sintomi extrapiramidali (Topiramato)	1	40	0.90 [0.47, 1.73]
Aggressività (Levetiracetam, Valproato)	2	33	1.81 [0.38, 10.86]
Valproato	1	13	1.50 [0.07, 30.59]
Levetiracetam	1	20	2.00 [0.21, 18.60]
Fatica (Levetiracetam)	1	67	3.27 [0.14, 77.57]
Anoressia (Levetiracetam)	1	67	3.27 [0.14, 77.57]
Altri non specificati (Valproato)	1	30	1.53 [0.56, 4.15]

APPENDICE D

Summary of findings (SoF) per l'esito dropout come proxi di accettabilità

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualitàdelle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con placebo o nessun trattamento	Rischio con stabilizzanti dell'umore				
Dropout (Dropout) valutato con: Numero di partecipanti che hanno discontinuato il trattamento per qualsiasi causa Follow up: 12,3 settimane	Popolazione in studio		**RR 1.55** (0.67 a 3.56)	195 (6 RCT)[1,2,3,4,5,6]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b,c]	Gli stabilizzanti dell'umore potrebbero aumentare il rischio di dropout ma le prove sono molto incerte.
	78 per 1.000	**121 per 1.000** (52 a 277)				
Dropout dovuti ad eventi avversi valutato con: Numero di partecipanti che hanno discontinuato il trattamento a causa di eventi avversi Follow up: 10,5 settimane	Popolazione in studio		**RR 1.10** (0.35 a 3.43)	112 (4 RCT)[1,3,5,6]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[c,d]	Gli stabilizzanti dell'umore hanno un effetto da piccolo a nullo sul rischio dropout dovuti ad eventi avversi ma le prove sono molto incerte.
	98 per 1.000	**108 per 1.000** (34 a 336)				

Spiegazioni

a) Abbassato di due livelli per alto rischio di reporting bias in 2 studi, alto rischio di perfomance bias in 1 studio, rischio non chiaro in 5 trial per il selection bias, rischio non chiaro in 1 trial per performance bias, in 2 trial per il detection bias e di reporting bias in 1 studio, 2 studi ad alto rischio e 2 a rischio non chiaro per altri bias.

b) Abbassato di un livello per problemi di generalizzabilità dovuti alla popolazione: in uno studio i bambini avevano una diagnosi di ASD con anomalie all'EEG.

c) Abbassato di due livelli perchè il campione studiato ha una bassa numerosità (OIS not met) e c'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia benefici apprezzabili che danni apprezzabili.

d) Abbassato di un livello per alto rischio di reporting bias in 2 studi, rischio non chiaro in 3 trial per il selection bias, in 1 trial per il performance bias e in 2 trial per detection bias e rischio non chiaro in 3 trial e alto rischio in 1 studio per altri bias.

Bibliografia

1. Belsito KM, Law PA, Kirk KS, Landa RJ, Zimmerman AW. Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disorders*. 2001;31(2):175-181
2. Hollander E, Soorya L, Wasserman S, Esposito K, Chaplin W, Anagnostou E. Divalproex sodium vs. placebo in the treatment of repetitive behaviours in autism spectrum disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006;9(2):209-213
3. Wasserman S, Iyengar R, Chaplin WF, Watner D, Waldoks SE, Anagnostou E, Soorya L, Hollander E. Levetiracetam versus placebo in childhood and adolescent autism: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21(6):363-367
4. Wang M, Jiang L, Tang X. Levetiracetam is associated with decrease in subclinical epileptiform discharges and improved cognitive functions in pediatric patients with autism spectrum disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Aug;13:2321-2326
5. Hollander E, Chaplin W, Soorya L, Wasserman S, Novotny S, Rusoff J, Feirsen N, Pepa L, Anagnostou. Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacol*. *2010;*35(4):990-998
6. Hellings JA, Weckbaugh M, Nickel EJ, Cain SE, Zarcone JR, Reese RM, Hall S, Ermer DJ, Tsai LY, Schroeder SR, Cook EH. A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005*;*15(4):682-692

APPENDICE E

Farmacoutilizzazione degli stabilizzanti dell'umore negli studi inclusi nella revisione della letteratura

STUDIO	Popolazione	Prevalenza d'uso attuale o periodo di studio	Prevalenza d'uso annuale o altro periodo	Prevalenza d'uso 12 mesi precedenti	Altro
Al-salehi 2009	49 partecipanti con ASD e Asperger				25 assumono farmaci psicotropi: 4 carbamazepina, 2 valproato, 1 lamotrigina e 1 topiramato
Aman 1995	838 operatori sanitari di casi con ASD, range età 1-82 anni	3,9% (n=33)			
Aman 2003	417 famiglie della Autism Society of Ohio uso di psicofarmaci e antiepilettici	11,5% (nota: in questo caso sono considerati tutti i farmaci antiepilettici)			
Bachmann 2013			Anno 2009: acido valproico 9,11% (n=388); Lamotrigina 5,92% (n=252), oxcarbazepina 2,91% (n=124); carbamazepina 2,54% (n=108); levetiracetam 2,25% (n=96); topiramato 2,23% (n=95)		
Frazier 2011	290 bambini/adolescenti con ASD e ADHD in comorbidità 600 bambini/adolescenti con ASD	ASD=7,7%; ASD+ADHD=10,8%			Prevalenza tra coloro che hanno preso almeno un farmaco: ASD=22,4%; ASD+ADHD=18,0%
Goin-Kochel 2007	479 bambini tra 2 e 22 anni con Autismo, Asperger/PDD-NOS	Gruppo Autismo: provati dal 10,5% e continuava ad assumi il 7%; Gruppo Asperger: provati dal 11,9% e continuava ad assumi il 9,9%; Gruppo PDD-NOS: provati dal 12% e continuava ad assumi il 8,8%			
Lake 2014	263 pazienti con ASD adolescenti (12-17 anni) e giovani adulti (18+anni)	3,8% (n=13)			
Langworthy-Lam 2002	1538 partecipanti con ASD. Range età: 3-58 anni	5,1% (n=77)			Prevalenza per tipo di stabilizzante: acido valproico 50% (n = 39), carbamazepina 30% (n = 23), litio 20% (n = 16)
Logan 2012	253 bambini con ASD da SCADDM Network	40% (n = 103) usa farmaci psicotropi di cui 4% (n=10) stabilizzanti dell'umore (2% bambini di 8 anni e 9% di 15 anni)			
Logan 2015	629 bambini con ASD da SCADDM Network	Stabilizzanti dell'umore/farmaci ADHD 13% (n=48); Stabilizzanti dell'umore antidepressivi 8% (n=29); Stabilizzanti dell'umore antipsicotici 7% (n=28)			
Louw 2013		24,6% (n=16) utilizzava farmaci psicotropi di questi: 3,1% (n=2); 1,5% (n=1) litio e 3,1% (n=2) valproato di sodio			
Memari 2012	345 bambini tra 7 e 10 anni con ASD	34,8% (n=120)			
Mim 2014	1835 bambini con ASD dal Simons Simplex Collection (SSC) http://sfari.org/simons-simplex-collection	Attuale: 9,3%; In passato: 12%; In assoluto: 13,8%			
Murray 2013	5851 partecipanti con diagnosi di ASD con età inferiore ai 25 anni		1815 almeno una prescrizione per un farmaco. Di questi 22,2% pazienti per cui sono stati prescritti gli antiepilettici/stabilizzanti dell'umore		
Rosenberg 2010	5181 bambini tra 0-17 anni con ASD	5,8%, 3-5 anni (n = 1,414) 2,1%, 6-11 anni (n = 2,675) 5,0%, 12-17 anni (n=1,041) 15%			
Schubert 2013	Coorte 2,2 milioni in 4 anni dal 2000 al 2003 di bambini tra i 3 e i 17 anni di età di cui tra i 12843 e 16602 ASD anno				Anno 2000 16,3% (n=2116); anno 2001 16,3% (n=2484); anno 2002 16,4% (n=2660); anno 2003 16% (n=2668)
Stein 2012	27421 bambini tra 1 e 17 anni iscritti a Medicaid tra il 2006 e il 2010		dal 6,2% al 9,9%		
Sullivan 2015	730 bambini con ASD	0,91% (errore standard: 0,43)			
Tureck 2013	247 bambini e adolescenti tra i 3 e i 16 anni con ASD di cui 180 che utilizzano farmaci	15% (n=15)			
Wilver 2005	353 bambini e adolescenti tra 3 e 21 anni con ASD			4,2% (n=15)	

Tabella GRADE delle evidenze

Valutazione della qualità							№ di partecipanti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	stabilizzanti dell'umore	placebo o nessun trattamento	Relativo (95% IC)	Assoluto (95% IC)		
Dis-regolazione emotiva (Irritabilità) (follow up: 9.5 settimane; valutato con: ABC – Irritability); scala da: 0 a 45												
4[1,2,3,4]	studi randomizzati	serio[a]	molto serio[b]	non importante	molto serio[c]	nessuno	62	55	-	SMD **0.48 inferiore** (1.47 inferiore a 0.5 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Dis-regolazione emotiva (Irritabilità) (follow up: 16 settimane; valutato con: numero di Eventi Avversi)												
2[5,6]	studi randomizzati	serio[d]	non importante	serio[e]	molto serio[f]	nessuno	4/41 (9.8%)	1/39 (2.6%)	RR 1.70 (0.33 a 8.85)	**18 più per 1.000** (da 17 meno a 201 più)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Iperattività, Inattenzione Oppositività, Disturbi del Comportamento (follow up: 8 settimane; valutato con: ABC – Hyperactivity); scala da: 0 a 48												
1[1]	studi randomizzati	non importante	non importante	serio[g]	serio[h]	nessuno	20	20	-	SMD **1.87 inferiore** (2.63 inferiore a 1.12 inferiore)	⊕⊕◯◯ BASSA	CRITICO
Iperattività, Inattenzione Oppositività, Disturbi del Comportamento (follow up: 10 settimane; valutato con: numero di eventi avversi)												
1[2]	studi randomizzati	serio[i]	non importante	non importante	molto serio[f]	nessuno	1/10 (10.0%)	0/10 (0.0%)	RR 3.00 (0.14 a 65.90)	**0 meno per 1.000** (da 0 meno a 0 meno)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Sintomatologia core ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi) (follow up: 8 settimane; valutato con: ABC stereotypy (punteggi minori indicano miglioramento); scala da: 0 a 21												

Valutazione della qualità							№ di partecipanti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	stabilizzanti dell'umore	placebo o nessun trattamento	Relativo (95% IC)	Assoluto (95% IC)		
1[1]	studi randomizzati	non importante	non importante	serio[g]	serio[h]	nessuno	20	20	-	SMD **2.02 inferiore** (2.8 inferiore a 1.25 inferiore)	⊕⊕◯◯ BASSA	CRITICO
Sintomatologia core ASD (comunicazione sociale, interazione sociale) (follow up: 16; valutato con: ABC - Social Withdrawal e PEP-3 comunication composite score); scala da: 0 a 60												
2[1,6]	studi randomizzati	serio[i]	molto serio[k]	serio[e]	molto serio[c]	nessuno	52	55	-	SMD **0.67 inferiore** (1.43 inferiore a 0.1 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
Funzionamento globale, Miglioramento globale (follow up: 10 settimane; valutato con: CGI-I numero di responders con punteggi ≤2)												
2[3,4]	studi randomizzati	serio[l]	non importante	non importante	molto serio[f]	nessuno	8/32 (25.0%)	5/25 (20.0%)	RR 1.18 (0.48 a 2.89)	**36 più per 1.000** (da 104 meno a 378 più)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
Funzionamento Globale, Miglioramento Globale (follow up: 24; valutato con: ABC total punteggi minori indicano miglioramento); scala da: 0 a 174												
1[6]	studi randomizzati	serio[m]	non importante[m]	serio[e]	molto serio[c]	nessuno	32	35	-	SMD **0.55 inferiore** (1.04 inferiore a 0.07 inferiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
Ansia evento avverso (follow up: 8 settimane; valutato con: checklist per eventi avversi)												
1[5]	studi randomizzati	serio[m]	non importante	non importante	molto serio[f]	nessuno	1/9 (11.1%)	1/4 (25.0%)	RR 0.44 (0.04 a 5.46)	**140 meno per 1.000** (da 240 meno a 1.000 più)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO

Valutazione della qualità							№ di partecipanti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	stabilizzanti dell'umore	placebo o nessun trattamento	Relativo (95% IC)	Assoluto (95% IC)		
Autoaggressività evento avverso (follow up: 10 settimane; valutato con: checklist per eventi avversi)												
1[2]	studi randomizzati	serio[i]	non importante	non importante	molto serio[f]	nessuno	1/10 (10.0%)	0/10 (0.0%)	RR 3.00 (0.14 a 65.90)	**0 meno per 1.000** (da 0 meno a 0 meno)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Dropout (follow up: 12.3 settimane; valutato con: Numero di pazienti che hanno discontinuato il trattamento per qualsiasi causa)												
6[2,3,4,5,6,7]	studi randomizzati	molto serio[n]	non importante	serio[e]	molto serio[f]	nessuno	15/105 (14.3%)	7/90 (7.8%)	RR 1.55 (0.67 a 3.56)	**43 più per 1.000** (da 26 meno a 199 più)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
Dropout dovuti ad eventi avversi (follow up: 10.5 settimane; valutato con: Numero di partecipanti che hanno discontinuato il trattamento a causa di eventi avversi)												
4[2,3,4,7]	studi randomizzati	serio[o]	non importante	non importante	molto serio[f]	nessuno	6/61 (9.8%)	5/51 (9.8%)	RR 1.10 (0.35 a 3.43)	**10 più per 1.000** (da 64 meno a 238 più)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
Eventi avversi (valutato con: numero di partecipanti con eventi avversi)												
4[3,4,5,6]	studi randomizzati	molto serio[p]	non importante	serio[e]	molto serio[f]	nessuno	32/73 (43.8%)	21/64 (32.8%)	RR 1.08 (0.64 a 1.82)	**26 più per 1.000** (da 118 meno a 269 più)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	IMPORTANTE

IC: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per rischio non chiaro in 3 trial per il selection bias e in 2 trial per detection bias e alto rischio di reporting bias per 1 studio e di altri bias in 1 studio.

b. Abbassato di due livelli perchè riscontrata elevata eterogeneità (I^2=84%; p=0,0003).

c. Abbassato di due livelli perchè il campione studiato ha una bassa numerosità (<400) e c'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia benefici apprezzabili che danni apprezzabili.
d. Abbassato di un livello per rischio non chiaro per il selection bias di generazione di sequenza di randomizzazione in 2 studi, per l'altro selection bias (allocazione dei gruppi) in 1 studio; rischio non chiaro per il reporting bias in 1 trial; alto rischio in 1 trial per il performance bias e alto rischio per altri bias in 1 trial.
e. Abbassato di un livello per problemi di generalizzabilità dovuti alla popolazione: in uno studio i bambini avevano una diagnosi di ASD con anomalie all'EEG.
f. Abbassato di due livelli perchè il campione studiato ha una bassa numerosità (OIS not met) e c'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia benefici apprezzabili che danni apprezzabili.
g. Abbassato di un livello perchè il dato proviene da un unico studio con pochi partecipanti, quindi, è poco rappresentativo e non generalizzabile alla popolazione considerata dai criteri di inclusione.
h. Abbassato di un livello perchè il campione studiato ha una bassa numerosità (<400)
i. Abbassata di un livello per rischio non chiaro in tutti i bias ad eccezione dll'attrition bias.
j. Abbassato di un livello perchè solo in 1 trial presenta rischio non chiaro per selection bias (generazione della sequenza di randomizzazione) e reporting bias e alto rischio di performance bias.
k. Abbassato di due livelli per rilevata eterogeneità (I^2=72% p=0,006).
l. Abbassato di un livello per rischio non chiaro in entrambi i trial per il selection bias, 1 studio rischio non chiaro per detection bias e altri bias, 1 studio alto rischio per reporting bias e 1 studio alto rischio di altri bias.
m. Abbassato di un livello per rischio non chiaro in entrambi i selection bias e alto per altri bias.
n. Abbassato di due livelli per alto rischio di reporting bias in 2 studi, alto rischio di perfomance bias in 1 studio, rischio non chiaro in 5 trial per il selection bias, rischio non chiaro in 1 trial per performance bias, in 2 trial per il detection bias e di reporting bias in 1 studio, 2 studi ad alto rischio e 2 a rischio non chiaro per altri bias.
o. Abbassato di un livello per alto rischio di reporting bias in 2 studi, rischio non chiaro in 3 trial per il selection bias, in 1 trial per il performance bias e in 2 trial per detection bias e rischio non chiaro in 3 trial e alto rischio in 1 studio per altri bias.
p. Abbassato di due livelli per rischio non chiaro in tutti gli studi per il selection bias e in 1 trial per detection bias, alto rischio di performance bias in 1 trial e di reporting bias in 1 trial, rischio alto di altri bias in 2 studi e non chiaro in 1 studio.

Bibliografia

1. Rezaei V, Mohammadi MR, Ghanizadeh A, Sahraian A, Tabrizi M, Rezazadeh SA, Akhondzadeh S. Double-blind, placebo-controlled trial of risperidone plus topiramate

in children with autistic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Oct 1;34(7):1269-72

2. Wasserman S, Iyengar R, Chaplin WF, Watner D, Waldoks SE, Anagnostou E, Soorya L, Hollander E. Levetiracetam versus placebo in childhood and adolescent autism: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006 Nov;21(6):363-7
3. Hollander E, Chaplin W, Soorya L, Wasserman S, Novotny S, Rusoff J, Feirsen N, Pepa L, Anagnostou. Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacol.* 2010 Mar;35(4):990–998
4. Hellings JA, Weckbaugh M, Nickel EJ, Cain SE, Zarcone JR, Reese RM, Hall S, Ermer DJ, Tsai LY, Schroeder SR, Cook EH. A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005 Aug;15(4):682-92
5. Hollander E, Soorya L,Wasserman S,Esposito K,Chaplin W,Anagnostou E. Divalproex sodium vs. placebo in the treatment of repetitive behaviours in autism spectrum disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006 Apr;9(2):209-13
6. Wang M, Jiang L, Tang X. Levetiracetam is associated with decrease in subclinical epileptiform discharges and improved cognitive functions in pediatric patients with autism spectrum disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Aug;13:2321-2326
7. Belsito KM, Law PA, Kirk KS, Landa RJ, Zimmerman AW. Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disorders*. 2001 Apr;31(2):175–181

FOREST PLOT

Dis-regolazione emotiva (Irritabilità) valutato con: ABC

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.1.1 Levetiracetam				
Wasserman 2006	0.12	0.449	24.1%	0.12 [-0.76, 1.00]
Subtotal (95% CI)			**24.1%**	**0.12 [-0.76, 1.00]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 0.27 (P = 0.79)				
1.1.2 Topiramato				
Rezaei 2010	-1.88	0.3878	25.3%	-1.88 [-2.64, -1.12]
Subtotal (95% CI)			**25.3%**	**-1.88 [-2.64, -1.12]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 4.85 (P < 0.00001)				
1.1.3 Valproato				
Hellings 2005	0.28	0.3725	25.6%	0.28 [-0.45, 1.01]
Hollander 2010	-0.43	0.398	25.1%	-0.43 [-1.21, 0.35]
Subtotal (95% CI)			**50.7%**	**-0.06 [-0.76, 0.63]**
Heterogeneity: Tau² = 0.10; Chi² = 1.70, df = 1 (P = 0.19); I² = 41%				
Test for overall effect: Z = 0.17 (P = 0.86)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**-0.48 [-1.47, 0.50]**
Heterogeneity: Tau² = 0.85; Chi² = 18.99, df = 3 (P = 0.0003); I² = 84%				
Test for overall effect: Z = 0.96 (P = 0.34)				
Test for subgroup differences: Chi² = 15.75, df = 2 (P = 0.0004), I² = 87.3%				

Dis-regolazione emotiva (irritabilità) valutato con: numero di eventi avversi

Study or Subgroup	Stabilizzanti dell'umore Events	Stabilizzanti dell'umore Total	Placebo/NessunTrattamento Events	Placebo/NessunTrattamento Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.2.1 Valproato						
Hollander 2006	3	9	1	4	72.8%	1.33 [0.19, 9.21]
Subtotal (95% CI)		**9**		**4**	**72.8%**	**1.33 [0.19, 9.21]**
Total events	3		1			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.29 (P = 0.77)						
1.2.2 Levetiracetam						
Wang 2017	1	32	0	35	27.2%	3.27 [0.14, 77.57]
Subtotal (95% CI)		**32**		**35**	**27.2%**	**3.27 [0.14, 77.57]**
Total events	1		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.73 (P = 0.46)						
Total (95% CI)		**41**		**39**	**100.0%**	**1.70 [0.33, 8.85]**
Total events	4		1			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.23, df = 1 (P = 0.63); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.63 (P = 0.53)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.23, df = 1 (P = 0.64), I² = 0%						

Esito: Iperattività, inattenzione oppositività, disturbi del comportamento

Study or Subgroup	Stabilizzanti dell'umore Mean	Stabilizzanti dell'umore SD	Stabilizzanti dell'umore Total	Placebo Mean	Placebo SD	Placebo Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.3.1 Topiramato								
Rezaei 2010	7.6	2.37	20	19.25	8.3	20	100.0%	-1.87 [-2.63, -1.12]
Subtotal (95% CI)			**20**			**20**	**100.0%**	**-1.87 [-2.63, -1.12]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 4.85 (P < 0.00001)								
Total (95% CI)			**20**			**20**	**100.0%**	**-1.87 [-2.63, -1.12]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 4.85 (P < 0.00001)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

iperattività, inattenzione oppositività, disturbi del comportamento valutata come numero di eventi avversi

Study or Subgroup	Stabilizzanti dell'umore Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.4.1 Levetiracetam						
Wasserman 2006	1	10	0	10	100.0%	3.00 [0.14, 65.90]
Subtotal (95% CI)		**10**		**10**	**100.0%**	**3.00 [0.14, 65.90]**
Total events	1		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.70 (P = 0.49)						
Total (95% CI)		**10**		**10**	**100.0%**	**3.00 [0.14, 65.90]**
Total events	1		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.70 (P = 0.49)						
Test for subgroup differences: Not applicable						

Sintomatologia core ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi) (stereotipie)

Study or Subgroup	Stabilizzanti dell'umore Mean	SD	Total	Placebo Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.5.1 Topiramato								
Rezaei 2010	3.4	1.04	20	8.09	3.04	20	100.0%	-2.02 [-2.80, -1.25]
Subtotal (95% CI)			**20**			**20**	**100.0%**	**-2.02 [-2.80, -1.25]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 5.11 (P < 0.00001)								
Total (95% CI)			**20**			**20**	**100.0%**	**-2.02 [-2.80, -1.25]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 5.11 (P < 0.00001)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Sintomatologia core ASD (comunicazione sociale, interazione sociale)

Study or Subgroup	Stabilizzanti dell'umore Mean	SD	Total	Placebo Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.6.1 Topiramato								
Rezaei 2010	14.15	6.67	20	15.6	4.28	20	47.4%	-0.25 [-0.88, 0.37]
Subtotal (95% CI)			**20**			**20**	**47.4%**	**-0.25 [-0.88, 0.37]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.80 (P = 0.42)								
1.6.2 Levetiracetam								
Wang 2017	-38.07	3.12	32	-34.94	2.85	35	52.6%	-1.04 [-1.55, -0.53]
Subtotal (95% CI)			**32**			**35**	**52.6%**	**-1.04 [-1.55, -0.53]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 3.97 (P < 0.0001)								
Total (95% CI)			**52**			**55**	**100.0%**	**-0.67 [-1.43, 0.10]**
Heterogeneity: Tau² = 0.22; Chi² = 3.63, df = 1 (P = 0.06); I² = 72%								
Test for overall effect: Z = 1.70 (P = 0.09)								
Test for subgroup differences: Chi² = 3.63, df = 1 (P = 0.06), I² = 72.5%								

Funzionamento/miglioramento globale

Study or Subgroup	Stabilizzanti dell'umore Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.7.1 valproato						
Hellings 2005	6	16	5	14	90.7%	1.05 [0.41, 2.70]
Hollander 2010	2	16	0	11	9.3%	3.53 [0.19, 67.10]
Subtotal (95% CI)		**32**		**25**	**100.0%**	**1.18 [0.48, 2.89]**
Total events	8		5			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.63, df = 1 (P = 0.43); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.35 (P = 0.72)						
Total (95% CI)		**32**		**25**	**100.0%**	**1.18 [0.48, 2.89]**
Total events	8		5			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.63, df = 1 (P = 0.43); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.35 (P = 0.72)						
Test for subgroup differences: Not applicable						

Funzionamento/miglioramento globale – valutato con ABC (punteggi minori indicano un miglioramento)

Study or Subgroup	Stabilizzanti dell'umore Mean	SD	Total	Nessun trattamento Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.8.1 Levetiracetam								
Wang 2017	66.12	18.06	32	76.53	19	35	100.0%	-0.55 [-1.04, -0.07]
Subtotal (95% CI)			**32**			**35**	**100.0%**	**-0.55 [-1.04, -0.07]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 2.22 (P = 0.03)								
Total (95% CI)			**32**			**35**	**100.0%**	**-0.55 [-1.04, -0.07]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 2.22 (P = 0.03)								
Test for subgroup differences: Not applicable								

Ansia - Eventi Avversi

Study or Subgroup	Stabilizzanti dell'umore Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.9.1 Valproato						
Hollander 2006	1	9	1	4	100.0%	0.44 [0.04, 5.46]
Subtotal (95% CI)		**9**		**4**	**100.0%**	**0.44 [0.04, 5.46]**
Total events	1		1			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.63 (P = 0.53)						
Total (95% CI)		**9**		**4**	**100.0%**	**0.44 [0.04, 5.46]**
Total events	1		1			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.63 (P = 0.53)						
Test for subgroup differences: Not applicable						

Autoaggressività - Evento Avverso

Study or Subgroup	Stabilizzanti dell'umore Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.10.1 Levetiracetam						
Wasserman 2006	1	10	0	10	100.0%	3.00 [0.14, 65.90]
Subtotal (95% CI)		**10**		**10**	**100.0%**	**3.00 [0.14, 65.90]**
Total events	1		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.70 (P = 0.49)						
Total (95% CI)		**10**		**10**	**100.0%**	**3.00 [0.14, 65.90]**
Total events	1		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.70 (P = 0.49)						
Test for subgroup differences: Not applicable						

Eventi avversi

Study or Subgroup	Stabilizzanti dell'umore Events	Total	Placebo/NessunTrattamento Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.13.1 Valproato						
Hellings 2005	15	16	11	14	48.8%	1.19 [0.88, 1.61]
Hollander 2006	7	9	2	4	17.8%	1.56 [0.55, 4.40]
Hollander 2010	7	16	8	11	30.3%	0.60 [0.31, 1.17]
Subtotal (95% CI)		**41**		**29**	**96.9%**	**1.01 [0.60, 1.70]**
Total events	29		21			
Heterogeneity: Tau² = 0.11; Chi² = 4.26, df = 2 (P = 0.12); I² = 53%						
Test for overall effect: Z = 0.05 (P = 0.96)						
1.13.2 Levetiracetam						
Wang 2017	3	32	0	35	3.1%	7.64 [0.41, 142.34]
Subtotal (95% CI)		**32**		**35**	**3.1%**	**7.64 [0.41, 142.34]**
Total events	3		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.36 (P = 0.17)						
Total (95% CI)		**73**		**64**	**100.0%**	**1.08 [0.64, 1.82]**
Total events	32		21			
Heterogeneity: Tau² = 0.12; Chi² = 5.60, df = 3 (P = 0.13); I² = 46%						
Test for overall effect: Z = 0.27 (P = 0.78)						
Test for subgroup differences: Chi² = 1.78, df = 1 (P = 0.18), I² = 43.7%						

Dropout

Study or Subgroup	Stabilizzanti dell'umore Events	Total	Placebo/NessunTrattamento Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.11.1 Lamotrigina						
Belsito 2001	5	19	2	16	31.0%	2.11 [0.47, 9.42]
Subtotal (95% CI)		**19**		**16**	**31.0%**	**2.11 [0.47, 9.42]**
Total events	5		2			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.97 (P = 0.33)						
1.11.2 Levetiracetam						
Wang 2017	3	35	0	35	8.1%	7.00 [0.37, 130.69]
Wasserman 2006	1	10	2	10	13.9%	0.50 [0.05, 4.67]
Subtotal (95% CI)		**45**		**45**	**22.0%**	**1.58 [0.11, 22.20]**
Total events	4		2			
Heterogeneity: Tau² = 1.92; Chi² = 2.09, df = 1 (P = 0.15); I² = 52%						
Test for overall effect: Z = 0.34 (P = 0.73)						
1.11.3 Valprotato						
Hellings 2005	3	16	2	14	25.9%	1.31 [0.25, 6.76]
Hollander 2006	1	9	0	4	7.7%	1.50 [0.07, 30.59]
Hollander 2010	2	16	1	11	13.4%	1.38 [0.14, 13.37]
Subtotal (95% CI)		**41**		**29**	**47.0%**	**1.36 [0.40, 4.59]**
Total events	6		3			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.01, df = 2 (P = 1.00); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.49 (P = 0.62)						
Total (95% CI)		**105**		**90**	**100.0%**	**1.55 [0.67, 3.56]**
Total events	15		7			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.25, df = 5 (P = 0.81); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.03 (P = 0.31)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.20, df = 2 (P = 0.91), I² = 0%						

Dropout dovuti ad eventi avversi

Study or Subgroup	Stabilizzanti dell'umore Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.12.1 Lamotrigina						
Belsito 2001	4	19	2	16	53.2%	1.68 [0.35, 8.03]
Subtotal (95% CI)		**19**		**16**	**53.2%**	**1.68 [0.35, 8.03]**
Total events	4		2			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.65 (P = 0.51)						
1.12.2 Levetiracetam						
Wasserman 2006	0	10	2	10	15.2%	0.20 [0.01, 3.70]
Subtotal (95% CI)		**10**		**10**	**15.2%**	**0.20 [0.01, 3.70]**
Total events	0		2			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.08 (P = 0.28)						
1.12.3 Valproato						
Hollander 2010	1	16	1	11	18.3%	0.69 [0.05, 9.86]
Hellings 2005	1	16	0	14	13.3%	2.65 [0.12, 60.21]
Subtotal (95% CI)		**32**		**25**	**31.6%**	**1.21 [0.16, 9.20]**
Total events	2		1			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.42, df = 1 (P = 0.52); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.19 (P = 0.85)						
Total (95% CI)		**61**		**51**	**100.0%**	**1.10 [0.35, 3.43]**
Total events	6		5			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.05, df = 3 (P = 0.56); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.16 (P = 0.87)						
Test for subgroup differences: Chi² = 1.60, df = 2 (P = 0.45), I² = 0%						

Report analisi economica

1. METODI

1.1 Literature Review

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura al fine di individuare gli studi che avessero ad oggetto analisi economiche relative al consumo di risorse in termini di ricorso a visite specialistiche, esami di laboratorio e prescrizioni di farmaci antipsicotici per la gestione dei sintomi propri dello spettro autistico (ASD), nonché studi riguardanti analisi di costo-efficacia sulla medesima categoria di farmaci.

La revisione è stata condotta prendendo in considerazione database scientifici al fine di raccogliere le prove necessarie per condurre la valutazione corrente. L'elenco dei database utilizzati è riportato di seguito:

- PubMed
- MedLine
- Embase
- PsycINFO
- EconLit

I dati estrapolati da tale revisione della letteratura sono stati utilizzati per informare un'analisi economica per la stima delle risorse mediamente assorbite da una persona nello spettro autistico in età pediatrica.

1.2 Activity Based Costing Analysis

L'analisi economica è stata condotta secondo le metodiche dell'Activity Based Costing (ABC). Tale strumento per la determinazione dell'assorbimento delle risorse e la successiva valutazione del costo pieno dell'intervento oggetto dell'analisi si compone di tre fasi:

1. *Identificazione delle risorse*, in cui sono identificate le risorse necessarie all'erogazione delle terapie farmacologiche in esame, distinguendo ruoli e tempistiche in ciascuna fase nonché i segmenti in cui è scomponibile il processo, permettendo di associare il costo relativo a ciascuna operazione effettuata, o unità di materiale utilizzata, e consentendo di calcolare il costo pieno di tali sub-attività;
2. *Misurazione dei costi*, in cui, identificate le risorse necessarie all'erogazione dei trattamenti considerati, ne è effettuata la misurazione in termini di costo facendo riferimento a fonti quali: Tariffario DRG, Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali, letteratura scientifica, etc.
3. *Valorizzazione dei risultati*: i valori monetari sono attribuiti ai rispettivi driver di costo, permettendo di determinare il valore pieno di ciascuna azione realizzata e del processo di erogazione nel suo complesso [1].

L'analisi economica considera tre macrocategorie di assorbimento di risorse legate all'erogazione delle terapie oggetto di analisi:

- Posologia media giornaliera, costo medio unitario e mensile delle alternative farmacologiche (Tabella 1);

- Tassi di insorgenza e costi di gestione per evento avverso e farmaco utilizzato (Tabella 2);
- Costi di monitoraggio per una persona nello spettro autistico in età pediatrica (Tabella 3).

I risultati sono, dunque espressi in termini di costo pieno mensile degli interventi farmacologici oggetto di analisi. Nel presente studio è stata altresì condotta un'analisi univariata al fine di determinare i parametri la cui variazione determina lo scostamento maggiore rispetto ai risultati inizialmente ottenuti.

2. RISULTATI

2.1 Literature Review

Nel 2023, è stata rilanciata la stringa di ricerca utilizzata per la precedente revisione della letteratura condotta nel 2019, al fine di esplorare i possibili nuovi sviluppi, scoperte e approcci metodologici eventualmente emersi successivamente all'indagine. In considerazione degli studi individuati mediante la strategia di ricerca, nessuno degli studi selezionati risultava riportare informazioni relative all'aspetto economico sull'erogazione delle terapie farmacologiche oggetto di analisi.

2.2 Analisi economica

2.2.1 Acquisizione delle alternative farmacologiche

Per la determinazione del costo di acquisizione delle alternative farmacologiche considerate si è fatto ricorso alle Lista di Trasparenza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) relativa ai farmaci in Classe di rimborsabilità A [2] in cui si è reperito il costo unitario (prezzo/mg) di ciascun farmaco incluso nell'analisi (Tabella 1).

Per la determinazione del consumo medio giornaliero di ciascun principio attivo, si è fatto ricorso al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ciascun antipsicotico considerato nell'analisi e, ove disponibili, ai trial clinici reperiti in letteratura [4-15].

Per determinare la spesa effettiva del Servizio Sanitario Nazionale italiano, al prezzo ex-factory è stato applicato uno sconto del 61,25%, come previsto dal comunicato sulle soluzioni largo volume emesso dall'AIFA [16], al fine di stimare prezzi di acquisto dei farmaci considerati dalle strutture erogatrici della terapia farmacologica.

La Tabella 1 riporta la posologia media e il range di assunzione giornaliero per ciascun principio attivo. Come si evince, il pregabalin risulta essere l'alternativa farmacologica associata all'assorbimento di risorse più alto pari a €30,32, mentre l'alternativa terapeutica basata su acido valproico risulta essere quella associata al costo più basso (€0,31).

Tabella 1 – *Posologia media, costo medio unitario e mensile delle alternative farmacologiche*

		Posologia/die				Costo		
Principio attivo	Prezzo/mg [2]	Media	Minima	Massima	Peso medio/paziente [17]	Media	Minima	Massima
Acido valproico/sodio valproico	€ 0,000	21,87	18,12	25,62	25,5	€ 0,31	€ 0,26	€ 0,36
Carbamazepina	€ 0,002	400,00	200,00	600,00	N/A	€ 27,71	€ 13,86	€ 41,57
Litio carbonato	€ 0,000	1200,00	600,00	3600,00	N/A	€ 7,60	€ 3,80	€ 22,80
Oxcarbazepina	€ 0,000	30,00	30,00	46,00	25,5	€ 0,44	€ 0,44	€ 0,67
Lamotrigina	€ 0,009	5,00	5,00	14,00	25,5	€ 1,40	€ 1,40	€ 3,92
Topiramato	€ 0,005	3,85	1,00	9,00	25,5	€ 0,54	€ 0,14	€ 1,27
Gabapentin	€ 0,001	35,00	20,00	50,00	25,5	€ 0,80	€ 0,46	€ 1,14
Pregabalin	€ 0,003	375,00	150,00	600,00	N/A	€ 30,32	€ 12,13	€ 48,51
Levetiracetam	€ 0,001	45,97	40,80	51,14	25,5	€ 1,05	€ 0,93	€ 1,17

2.2.2 Gestione degli eventi avversi

Al fine di stimare il costo di gestione degli eventi avversi associati all'assunzione delle alternative farmacologiche precedentemente elencate, si è ricorso al Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali [18] nonché al Tariffario delle Prestazioni di Assistenza per Acuti [19]. In particolare, si è preso a riferimento il DRG Italiano equivalente all'evento avverso studiato, assumendo il costo di quel DRG parametrato ad una giornata di Day Hospital. Si precisa, inoltre, che oltre alla sottostima per età verosimilmente associata al valore dei DRG considerati, non sono stati reperiti in letteratura studi sull'effettivo maggior onere assistenziale per gestire l'assistenza a soggetti in età pediatrica e con disturbi del neuro-sviluppo. Infine, si specifica che, per quanto concerne le voci di costo estratte dal Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali, tali voci potrebbero non essere rappresentative del costo reale degli interventi, in quanto il nomenclatore tariffario fa riferimento a prestazioni che nell'attività a favore di un soggetto con ASD sono svolte con tempi di assistenza differenti rispetto a quelli assunti come indicatore per la tariffa SSN. I tassi di insorgenza degli eventi avversi associati all'assunzione delle terapie farmacologiche sono stati reperiti nella letteratura scientifica.

Lo studio di Wasserman (2006) [10], che ha coinvolto 20 bambini autistici in un trial clinico randomizzato in doppio cieco della durata di 10 settimane, controllato con placebo, ha permesso di determinare i tassi degli eventi avversi del principio attivo levetiracetam, dimostrando l'efficacia del farmaco nell'affrontare l'iperattività, l'impulsività/aggressività e

la labilità dell'umore. Per quanto riguarda il principio attivo topiramato, i tassi di insorgenza delle reazioni avverse sono stati estrapolati dallo RCT in doppio cieco con placebo per valutare l'effetto del trattamento con risperidone e topiramato (Rezaei, 2010) [8]. Attraverso lo studio di Hellings (2005) [5], basato su un trial clinico randomizzato in doppio cieco controllato con placebo della durata di 8 settimane, condotto su pazienti ambulatoriali per valutare l'efficacia e la sicurezza del valproato nell'affrontare l'aggressività nei bambini e negli adolescenti, sono stati estrapolati i tassi di reazioni avverse associati all'acido valproico.
L'assorbimento di risorse relativo alla gestione degli eventi avversi dei principi attivi carbamazepina, litio carbonato, oxcarbazepina, lamotrigina, gabapentin, pregabalin non è stato incluso nell'analisi in quanto non è stato reperito in letteratura alcuno studio basato su un trial clinico randomizzato che ne riportasse i tassi di insorgenza.
Dall'analisi realizzata risulta che il costo associato alla gestione degli eventi avversi per il valproato è pari a €399,49 (Tabella 2) e costituisce il costo relativo agli eventi avversi più alto nel confronto con le alternative farmacologiche prese in esame. Al contrario, il levetiracetam, associato ad un costo di gestione degli eventi avversi di €93,30 (Tabella 2), risulta il farmaco con il più modesto impatto sull'assorbimento di risorse.

Tabella 2 – *Tassi di insorgenza e costi di gestione per evento avverso e farmaco utilizzato*

Evento avverso	Costo Unitario Gestione	Source:	Levetiracetam [10]	Topiramato [8]	Acido valproico [5]
Aggressività	€ 162,00	DRG 428	20,00%	0,00%	0,00%
Altri	€ 20,66	89.7	0,00%	0,00%	44,00%
Ansietà	€ 20,66	89.7	10,00%	0,00%	0,00%
Aumento dell'appetito	€ 173,00	DRG 298	0,00%	5,00%	56,00%
Aumento di peso	€ 20,66	89.7	10,00%	0,00%	44,00%
Autolesionismo	€ 162,00	DRG 431	10,00%	0,00%	0,00%
Brividi	€ 20,66	89.7	0,00%	0,00%	19,00%
Comportamento disinibito, impulsivo o intrusivo	€ 162,00	DRG 431	10,00%	0,00%	0,00%
Costipazione	€ 156,00	DRG 184	0,00%	0,00%	13,00%
Diarrea	€ 156,00	DRG 184	0,00%	0,00%	25,00%
Diminuzione dell'appetito	€ 20,66	89.7	10,00%	35,00%	0,00%
Insonnia	€ 173,00	DRG 74	0,00%	25,00%	0,00%
Iperattività	€ 162,00	DRG 431	10,00%	0,00%	0,00%
Letargia	€ 20,66	89.7	0,00%	0,00%	19,00%
Mal di testa	€ 20,66	89.7	0,00%	0,00%	31,00%
Nausea	€ 156,00	DRG 184	0,00%	30,00%	25,00%

Parestesia	€ 234,00	DRG 035	0,00%	25,00%	0,00%
Perdita di peso	€ 61,00	DRG 470	10,00%	0,00%	0,00%
Sedazione	€ 61,00	DRG 470	0,00%	5,00%	0,00%
Sonnolenza	€ 61,00	DRG 470	0,00%	35,00%	19,00%
Vertigini	€ 20,66	89.7	0,00%	20,00%	0,00%
Vomito	€ 20,66	89.7	0,00%	0,00%	25,00%
Totale			**€ 93,30**	**€ 192,96**	**€ 399,49**

2.2.3 Follow-up

Dallo studio di Liptak *et al.* (2006) [20], è stato possibile estrapolare i driver delle risorse relative al monitoraggio delle persone con disturbo dello spettro autistico in età pediatrica, nonché la frequenza media di ricorso a visite ambulatoriali, mediche, domiciliari e a prescrizioni mediche (Tabella 3). Dall'analisi emerge come il costo di monitoraggio di una persona con disturbo dello spettro autistico in età pediatrica sia pari mensilmente in media a €89,20 (range che va da €17,99 a €160,36). Si tiene a specificare come tali evidenze relative al follow-up siano riferite a dati di letteratura scientifica internazionali, probabilmente non direttamente riferibili alla realtà italiana in termini di driver di costo, anche solo di proxy.

Tabella 3 – *Costi di follow-up per bambino adolescente con autismo*

	Costo Unitario	Frequenza media/mese [19]	Min [19]	Max [19]
Visite ambulatoriali	**€ 20,66 [18]**	0,67	0,41	0,92
Visite domiciliari	**€ 25,82 [21]**	2,37	0,00	4,75
Prescrizioni mediche ripetute	**€ 7,75 [21]**	1,82	1,23	2,40
TOTALE		**€ 89,20**	**€ 17,99**	**€ 160,36**

2.2.4 Assorbimento di risorse mensile

Dall'analisi di tutti i parametri considerati nello studio, nonché del costo unitario di ciascuno di essi, è stato possibile determinare il costo pieno di gestione mediante terapie farmacologiche appartenenti alla famiglia degli stabilizzanti dell'umore di un bambino/adolescente con ASD. Il farmaco associato al più alto assorbimento di risorse è l'acido valproico, con un costo di € 490,00, mentre la terapia associata al consumo di risorse minore è quella basata sull'assunzione del Levitiracetam, con un costo pari a €183.55 (Tabella 4). Considerando l'assorbimento delle risorse economiche per fronteggiare le reazioni avverse, il costo medio mensile dei principi attivi contenuti nella Tabella 4 risulta essere di €318,42.

Tabella 4 – *Assorbimento di risorse mensile, medio e per alternativa farmacologica per la gestione di una persona nello spettro autistico in età pediatrica*

Farmaci con evidenze di eventi avversi					
	Costo Farmacologico mensile	**Costi degli eventi avversi**	**Costi follow-up**	**Costo Totale**	**Costo Medio**
Acido valproico/sodio valproico	€ 0,31	€ 399,49	€ 89,20	**€ 489,00**	€ 318,42
Topiramato	€ 0,54	€ 192,96	€ 89,20	**€ 282,71**	
Levetiracetam	€ 1,05	€ 93,30	€ 89,20	**€ 183,55**	
Farmaci senza evidenze di eventi avversi					
	Costo Farmacologico mensile	**Costi degli eventi avversi**	**Costi follow-up**	**Costo Totale**	**Costo Medio**
Gabapentin	€ 0,80	-	€ 89,20	**€ 90,00**	€ 100,58
Pregabalin	€ 30,32	-	€ 89,20	**€ 119,52**	
Carbamazepina	€ 27,71	-	€ 89,20	**€ 116,92**	
Litio carbonato	€ 7,60	-	€ 89,20	**€ 96,80**	
Oxcarbazepina	€ 0,44	-	€ 89,20	**€ 89,64**	
Lamotrigina	€ 1,40	-	€ 89,20	**€ 90,60**	
Media complessiva classe farmacologica					**€ 173,19**

È da considerare che i risultati relativi all'assunzione dei farmaci carbamazepina, litio carbonato, oxcarbazepina, lamotrigina, gabapentin, pregabalin sono stati calcolati in assenza di trial clinici che potessero dare indicazioni sui tassi di insorgenza degli eventi avversi. Al fine di evitare una sottostima in termini di assorbimento delle risorse relativamente a questi farmaci, l'analisi dei costi di queste alternative è stata tenuta separata da quella relativa ad acido valproico, topiramato, levetiracetam, per le quali vi è in letteratura disponibilità dei tassi di insorgenza degli eventi avversi da trial clinico.
La pregabalin risulta dunque il farmaco associato al costo più elevato, pari a €119,52; al contrario, la oxcarbazepina è l'alternativa che comporta l'assorbimento di risorse più modesto su base mensile (€89,64). A prescindere dall'alternativa farmacologica considerata, il costo medio di gestione del paziente pediatrico autistico per questo sottogruppo di farmaci è pari a €100,58 (Tabella 4). Avendo a disposizione tali dati aggiuntivi, è verosimile una correzione al rialzo dei costi associati all'erogazione delle terapie qui considerate. Il costo medio per l'assunzione di tutti i principi attivi è € 173,19.
È dunque auspicabile un'analisi aggiuntiva che tenga conto di ulteriori dati che potranno rendersi disponibili in letteratura scientifica nel lungo termine.

2.2.5 Analisi di sensitività univariata

Al fine di ridurre l'incertezza che caratterizza i parametri considerati nell'analisi e dunque i risultati ottenuti in termini di costo medio di erogazione delle alternative farmacologiche investigate, è stata condotta un'analisi di sensitività deterministica ad un via che tiene conto dei range di scostamento dei parametri analizzati.

Figura 2 – *Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA)*

Come è possibile osservare in Figura 2, il parametro la cui variazione maggiormente influenza i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di visite domiciliari a cui il paziente si sottopone: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €234,52; al contrario, una riduzione nel numero mensile di visite domiciliari, comporta una riduzione del costo medio di gestione del paziente pari a €111,87.

Il consumo mg/die di pregabalin rientra anch'esso tra i parametri la cui variazione significativamente impatta sui risultati ottenuti nello scenario base: un aumento nel consumo di tale farmaco determina un aumento del costo a €175,21, mentre una riduzione nel suo consumo implica una più modesta contrazione di risorse assorbite per un costo pari a €171,17.

3. CONCLUSIONI

La presente analisi ha cercato di determinare, a livello più alto di accuratezza, mediante la realizzazione di una analisi della letteratura disponibile e la conduzione di un'analisi economica, i costi associati alla gestione dei pazienti pediatrici autistici mediante ricorso a terapia farmacologica basata su stabilizzanti dell'umore. Da tale analisi è emerso che l'assorbimento di risorse medio per i pazienti affetti da tale patologia è più elevato se paragonato a quello che caratterizza la popolazione pediatrica generale. In particolare, la terapia basata sui costi di acquisizione farmacologici più alti è risultata quella basata sull'assunzione del farmaco. Il farmaco acido valproico, con un costo di € 489,00 risulta essere il più costoso, mentre la terapia associata al consumo di risorse minore è quella basata sull'assunzione di oxcarbazepina (€89,64). Dal punto di vista della gestione degli eventi avversi, è il ricorso all'acido valproico che implica l'assorbimento di risorse più elevato (€399,49), mentre il levetiracetam è associato al minor costo pari a €93,30. A tutte le alternative oggetto di analisi è stato associato un costo di follow-up pari a €89,20 e, pertanto, tale parametro non implica di sé un differenziale di risorse assorbite tra quelle incluse nell'analisi. Il costo medio di gestione, a prescindere dall'alternativa farmacologica utilizzata, è pari a €173,19.

I dati impiegati per la stima dell'assorbimento delle risorse associate all'impiego dei farmaci appartenenti alla classe farmacologica oggetto di analisi derivano da trial clinici in cui le alternative farmacologiche sono state studiate in campioni di pazienti pediatrici affetti da autismo o, in mancanza di trial clinico, dalla scheda RCP (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto) di ciascun farmaco. Al fine di irrobustire ulteriormente i risultati ottenuti, è stata condotta su tali parametri un'analisi di sensitività univariata, per individuare le variabili la cui variazione comporta una significativa variazione dei valori medi stimati.

Per quanto attiene agli eventi avversi, la più importante criticità consiste nel mancato reperimento dei tassi di insorgenza degli eventi avversi associati a tutte le alternative farmacologiche: infatti, per carbamazepina, litio carbonato, oxcarbazepina, lamotrigina, gabapentin, pregabalin non è stato condotto un trial clinico che potesse informare la probabilità di insorgenza degli eventi avversi associati a tali terapie. Il costo medio di gestione del paziente pediatrico autistico è verosimilmente sottostimato per quanto riguarda i farmaci sopracitati proprio a causa della mancanza di tali informazioni. Tuttavia, al fine di evitare un'eccesiva sottostima del costo medio associato all'impiego della categoria farmacologica oggetto di analisi, sono stati tenuti separati i risultati relativi al sottogruppo di farmaci per cui sono stati reperiti in letteratura trial clinici che informassero sul tasso di insorgenza degli eventi avversi dal sottogruppo per cui tale informazione non era disponibile.

Un ulteriore punto critico che potrebbe compromettere l'affidabilità dei risultati ottenuti riguarda il fatto che la totalità dei farmaci considerati dell'analisi sono utilizzati off-label rispetto alla patologia oggetto di studio.

BIBLIOGRAFIA

1. Ruggeri M, Basile M, Armuzzi A, Cicchetti A. Activity-based costing and budget analysis of vedolizumab versus conventional treatments in ulcerative colitis and Crohn's disease: Analisi Organizzativa e di Budget Dell'introduzione di Vedolizumab Vs Terapie Tradizionali in Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn. *Global & Regional Health Technology Assessment*. 2017 Aug;4(1):88-99
2. Liste di Trasparenza AIFA; disponibile a: http://www.aifa.gov.it/content/tabelle-farmaci-di-classe-e-h-al-15102018;
3. World Health Organization (WHO); disponibile a: https://www.who.int/growthref/who2007_weight_for_age/en;
4. Belsito KM, Law PA, Kirk KS, Landa RJ, Zimmerman AW. Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord*. 2001 Apr;31(2):175-81
5. Hellings JA, Weckbaugh M, Nickel EJ, Cain SE, Zarcone JR, Reese RM, Hall S, Ermer DJ, Tsai LY, Schroeder SR, Cook EH. A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005 Aug;15(4):682-92
6. Hollander E, Soorya L, Wasserman S, Esposito K, Chaplin W, Anagnostou E. Divalproex sodium vs. placebo in the treatment of repetitive behaviours in autism spectrum disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006 Apr;9(2):209-13
7. Hollander E, Chaplin W, Soorya L, Wasserman S, Novotny S, Rusoff J, Feirsen N, Pepa L, Anagnostou E. Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacol.* 2010 Mar;35(4):990-8
8. Rezaei V, Mohammadi MR, Ghanizadeh A, Sahraian A, Tabrizi M, Rezazadeh SA, Akhondzadeh S. Double-blind, placebo-controlled trial of risperidone plus topiramate in children with autistic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Oct 1;34(7):1269-72
9. Wang M, Jiang L, Tang X. Levetiracetam is associated with decrease in subclinical epileptiform discharges and improved cognitive functions in pediatric patients with autism spectrum disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Aug;13:2321-2326
10. Wasserman S, Iyengar R, Chaplin WF, Watner D, Waldoks SE, Anagnostou E, Soorya L, Hollander E. Levetiracetam versus placebo in childhood and adolescent autism: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006 Nov;21(6):363-7
11. Carbamazepina – Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP); Disponibile a: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000114_020602_FI.pdf&retry=0&sys=m0b1l3;

12. Litio carbonato – Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP); Disponibile a: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_002745_030543_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3;
13. Oxcarbamazepina – Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP); Disponibile a: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000114_028304_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3;
14. Gabapentin – Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP); Disponibile a: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001771_038547_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3;
15. Pregabalin – Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP); Disponibile a: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001533_036476_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3;
16. COMUNICATO SULLE SOLUZIONI LARGO VOLUME, Agenzia Italiana del Farmaco, https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/111.36310.11465685596578243.pdf
17. World Health Organization (WHO); disponibile a: https://www.who.int/growthref/who2007_weight_for_age/en;
18. Ministero della Salute - Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali; disponibile a: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=1767&area=programmazioneSanitariaLea&menu=lea;
19. Ministero della Salute - Tariffario delle Prestazioni di Assistenza per Acuti; disponibile a: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=1349&area=ricoveriOspedalieri&menu=sistema;
20. Liptak GS, Stuart T, Auinger P. Health care utilization and expenditures for children with autism: data from U.S. national samples. *J Autism Dev Disord*. 2006 Oct;36(7):871-9
21. ATS Sardegna; disponibilea: http://www.aslnuoro.it/index.php?xsl=7&s=28056&v=2&c=103;

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

La consultazione pubblica per gli interventi stabilizzanti dell'umore è stata avviata il 27 novembre 2019 ed è stata 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".

Di seguito vengono riportati i risultati della consultazione pubblica sui quesiti relativi agli interventi farmacologici

STABILIZZANTI DELL'UMORE			
	Domanda		**Media dei punteggi assegnati**
	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**
N°	**Nome_stakeholder**	**Commenti**	**Risposta del Panel**
1	Anupi Tnpee		
2	Società Psicoanalitica Italiana	E' 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.	Il Panel ha formulato una raccomandazione contraria condizionata. Nell'introduzione della linea guida il panel ha concordato di descrivere una sezione specifica dedicata alla corretta interpretazione della forza della raccomandazione in cui vengono citati i riferimenti internazionali adottati (Schunemann *et al.*, 2018) Il Panel ha valutato che gli Stabilizzanti dell'umore potrebbero risultare utili in alcune eventuali condizioni associate al disturbo dello spettro autistico. Quindi, nella presa in carico terapeutica, gli specialisti che prendono in considerazione il possibile utilizzo di questi farmaci, devono considerare con attenzione che l'intervento non ha l'obiettivo di agire sui sintomi core, ma sulle suddette comorbilità associate. Per la prescrizione di questi farmaci, si rinvia a Linee Guida specifiche di buona qualità. Nell'implementazione della raccomandazione, il Panel ha indicato che Il Panel suggerisce

		un'attenta valutazione di quali siano i bambini e adolescenti con ASD e con altri disturbi/comorbilità associati e per i quali l'intervento potrebbe essere implementato. Il Panel riconosce che la valutazione dovrebbe soprattutto incentrarsi sulla diagnosi di comorbilità con disturbi affettivi (soprattutto il disturbo bipolare) la cui sintomatologia d'esordio spesso si sovrappone ad altri quadri come l'ADHD, e la cui incidenza è molto variabile negli studi (ad esempio, 0,7 - 27,3% in Sapmaz *et al.* 2018). Pertanto, l'implementazione della raccomandazione necessita di svolgere una accurata valutazione per accertare la presenza di disturbi affettivi associati al disturbo dello spettro autistico. Il Panel osserva che l'implementazione della raccomandazione potrebbe essere favorita da momenti di aggiornamento professionale specifici. Inoltre, il Panel riconosce che prima dell'avvio di una terapia farmacologica, deve essere verificato se altri interventi non farmacologici siano stati messi in atto in maniera adeguata. Il Panel sottolinea che l'implementazione della raccomandazione deve tenere in considerazione i principi di buona pratica clinica ed evidenzia che, in caso di avvio di una terapia farmacologica, questa deve essere condivisa con tutte le figure coinvolte nella presa in carico del bambino e dell'adolescente e che deve essere garantito il monitoraggio dell'efficacia e dei possibili effetti collaterali. In ogni caso, il Panel ribadisce che l'intervento farmacologico dovrebbe essere utilizzato per il minor tempo possibile e a dosaggi minimi efficaci rivalutandone il rapporto rischi benefici a brevi intervalli di tempo. Il Panel richiama l'importanza di personalizzare il dosaggio del farmaco tenendo conto anche che, nella popolazione di bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico, la risposta farmacologica può essere diversa rispetto a quella attesa nella popolazione generale.
3 Angsa Onlus	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 comorbilità, mi domando se ci sono linee guida per gli stabilizzatori dell'umore nei bambini e adolescenti. E, se anche	Il Panel ha reso esplicito che non sono stati reperiti studi sull'uso di Litio. Inoltre, il panel ha reso esplicito che nei bambini, gli anticonvulsivanti sono spesso utilizzati per stabilizzare l'umore e il comportamento, di solito nel contesto del disturbo bipolare o di altri disturbi caratterizzati da aggressività ricorrente, autolesionismo, disregolazione emotiva ma anche nel disturbo

	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.	dello spettro autistico, disturbo della condotta e ADHD (Lopez- Larson & Frazier, 2006). Le proprietà Stabilizzanti dell'umore di questi farmaci nell'ASD sono state valutate in un numero piuttosto limitato di studi nonostante il loro ampio uso nella pratica clinica. La loro efficacia in bambini con disturbi dell'umore è stata dimostrata in studi non controllati, mentre gli RCT sono pochi (Canitano, 2015; Davico *et al.*, 2018), pertanto le prove disponibili sono ancora incerte ed il loro utilizzo come Stabilizzanti dell'umore nei bambini con ASD rimane ancora controverso. Ad oggi, nessun anticonvulsivante è attualmente autorizzato per uso pediatrico per il trattamento del disturbo bipolare o di altre indicazioni psichiatriche (come il disturbo dello spettro autistico). In particolare, questa categoria di farmaci, se pure estremamente utile nel disturbo bipolare, nel disturbo ciclotimico, nelle fasi maniacali, comprende solo alcune molecole per le quali in Italia è autorizzata la prescrizione per l'infanzia (come il litio, per esempio che è prescrivibile dai 12 anni in sù). Gli stessi antiepilettici, utilizzati anche come Stabilizzanti dell'umore, come in particolare l'Acido Valproico possono essere prescritti secondo il criterio dell'età e delle indicazioni solo per l'epilessia, ma non per i disturbi dell'umore, per cui gli Stabilizzanti dell'umore sono prescrivibili, in gran parte, solo off label in età evolutiva. In particolare, l'Acido Valproico non deve essere usato in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età per il trattamento della mania e non deve essere prescritto nel sesso femminile per rischio danno ovarico. Nell'implementazione della raccomandazione, il Panel ha descritto la necessità di svolgere una accurata valutazione per accertare la presenza di disturbi affettivi associati al disturbo dello spettro autistico. Il Panel osserva che l'implementazione della raccomandazione potrebbe essere favorita da momenti di aggiornamento professionale specifici. Inoltre, il Panel riconosce che, prima dell'avvio di una terapia farmacologica, deve essere verificato se altri interventi non farmacologici siano stati messi in atto in maniera adeguata. Il Panel sottolinea che l'implementazione della raccomandazione deve tenere in considerazione i principi di buona pratica clinica ed evidenzia che, in caso di avvio di una terapia farmacologica, questa deve essere

			condivisa con tutte le figure coinvolte nella presa in carico del bambino e dell'adolescente e che deve essere garantito il monitoraggio dell'efficacia e dei possibili effetti collaterali. In ogni caso, il Panel ribadisce che l'intervento farmacologico dovrebbe essere utilizzato per il minor tempo possibile e a dosaggi minimi efficaci rivalutandone il rapporto rischi benefici a brevi intervalli di tempo. Il Panel richiama l'importanza di personalizzare il dosaggio del farmaco tenendo conto anche che, nella popolazione di bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico, la risposta farmacologica può essere diversa rispetto a quella attesa nella popolazione generale. Il Panel ha indicato i riferimenti per accedere alla consultazione di Linee Guida di buona qualità.
4	Associazione Per l'Autismo Enrico Micheli Onlus Novara	E' molto fumoso rimandare a vaghe linee guida per l'uso degli stabilizzanti, senza distinguere quale stabilizzante e come utilizzarlo. In particolare nelle forme con disabilita 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.	Il Panel ha reso esplicito che non sono stati reperiti studi sull'uso di Litio. Inoltre, il panel ha reso esplicito che nei bambini, gli anticonvulsivanti sono spesso utilizzati per stabilizzare l'umore e il comportamento, di solito nel contesto del disturbo bipolare o di altri disturbi caratterizzati da aggressività ricorrente, autolesionismo, disregolazione emotiva ma anche nel disturbo dello spettro autistico, disturbo della condotta e ADHD (Lopez- Larson & Frazier, 2006). Le proprietà Stabilizzanti dell'umore di questi farmaci nell'ASD sono state valutate in un numero piuttosto limitato di studi nonostante il loro ampio uso nella pratica clinica. La loro efficacia in bambini con disturbi dell'umore è stata dimostrata in studi non controllati, mentre gli RCT sono pochi (Canitano, 2015; Davico *et al.*, 2018), pertanto le prove disponibili sono ancora incerte ed il loro utilizzo come Stabilizzanti dell'umore nei bambini con ASD rimane ancora controverso. Nell'implementazione della raccomandazione, il Panel ha descritto la necessità di svolgere una accurata valutazione per accertare la presenza di disturbi affettivi associati al disturbo dello spettro autistico. Il Panel osserva che l'implementazione della raccomandazione potrebbe essere favorita da momenti di aggiornamento professionale specifici. Inoltre, il Panel riconosce che, prima dell'avvio di una terapia farmacologica, deve essere

			verificato se altri interventi non farmacologici siano stati messi in atto in maniera adeguata. Il Panel sottolinea che l'implementazione della raccomandazione deve tenere in considerazione i principi di buona pratica clinica ed evidenzia che, in caso di avvio di una terapia farmacologica, questa deve essere condivisa con tutte le figure coinvolte nella presa in carico del bambino e dell'adolescente e che deve essere garantito il monitoraggio dell'efficacia e dei possibili effetti collaterali. In ogni caso, il Panel ribadisce che l'intervento farmacologico dovrebbe essere utilizzato per il minor tempo possibile e a dosaggi minimi efficaci rivalutandone il rapporto rischi benefici a brevi intervalli di tempo. Il Panel richiama l'importanza di personalizzare il dosaggio del farmaco tenendo conto anche che, nella popolazione di bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico, la risposta farmacologica può essere diversa rispetto a quella attesa nella popolazione generale.
5	Consiglio Nazionale Delle Ricerche		
6	Associazione Spazio Asperger Onlus		
7	Giovanni Marino	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.	Nell'implementazione della raccomandazione, il Panel ha descritto la necessità di svolgere una accurata valutazione per accertare la presenza di disturbi affettivi associati al disturbo dello spettro autistico. Il Panel osserva che l'implementazione della raccomandazione potrebbe essere favorita da momenti di aggiornamento professionale specifici. Inoltre, il Panel riconosce che prima dell'avvio di una terapia farmacologica, deve essere verificato se altri interventi non farmacologici siano stati messi in atto in maniera adeguata. Il Panel sottolinea che l'implementazione della raccomandazione deve tenere in considerazione i principi di buona pratica clinica ed evidenzia che, in caso di avvio di una terapia farmacologica, questa deve essere condivisa con tutte le figure coinvolte nella presa in carico del bambino e dell'adolescente e che deve essere garantito il monitoraggio dell'efficacia e dei possibili effetti collaterali. In ogni caso, il Panel ribadisce che l'intervento farmacologico dovrebbe essere utilizzato per il minor tempo possibile e a dosaggi minimi efficaci rivalutandone il rapporto rischi benefici a brevi intervalli di tempo.

			Il Panel richiama l'importanza di personalizzare il dosaggio del farmaco tenendo conto anche che, nella popolazione di bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico, la risposta farmacologica può essere diversa rispetto a quella attesa nella popolazione generale
8	Amici di nico onlus		
9	AITNE-Associazione Italiana Terapisti della Neuro e Psicomotricità dell'età evolutiva		
10	Associazione Scientifica Italiana Logopedia ASIL		
11	PERLORO ONLUS	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.	Il Panel ha incluso un riferimento specifico nel testo della LG al fine di rendere esplicito l'accesso alla consultazione delle Linee Guida di Buona qualità.
12	Househospital		
13	Società Italiana tecnico-scientifica di Terapia Occupazionale (SITO)	La SITO si astiene dall'assegnare alcun punteggio alle presenti affermazioni in quanto non rientrano nell'ambito di azione e intervento di Terapia Occupazionale.	-
14	Isaac Italy		

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.

Formulazione finale della raccomandazione

Successivamente al processo di consultazione pubblica e revisione esterna indipendente, 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 un possibile componente di un insieme di interventi che includa anche interventi non farmacologici.
Il Panel ha infine predisposto le premesse e i testi di commento descrittivi e di chiarimento per chiarire che la raccomandazione deve essere implementata tenendo in considerazione anche gli altri interventi esaminati nell'ambito di questa linea guida e che potrebbero essere più appropriati per il bambino o adolescente con ASD. L'uso di interventi farmacologici dovrebbe essere limitato alla gestione clinica dei sintomi associati quando gli interventi non farmacologici disponibili e adeguatamente condotti si siano rilevati insufficienti.

Tutti i membri del Panel e i tre revisori esterni hanno approvato la formulazione finale della raccomandazione e i testi di accompagnamento.

Nel febbraio 2023 è stato condotto un aggiornamento della letteratura disponibile. Il gruppo di revisione sistematica e i membri del Panel hanno valutato le modifiche apportate alle metanalisi ed hanno concluso che queste non hanno comportato inconsistenze con i giudizi EtD e con la raccomandazione finale formulata dal Panel sulla base dei dati presentati al meeting.

Raccomandazione finale

Il Panel 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 ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove). **Nota:** In bambini e adolescenti con ASD e con altri disturbi associati/comorbilità 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.