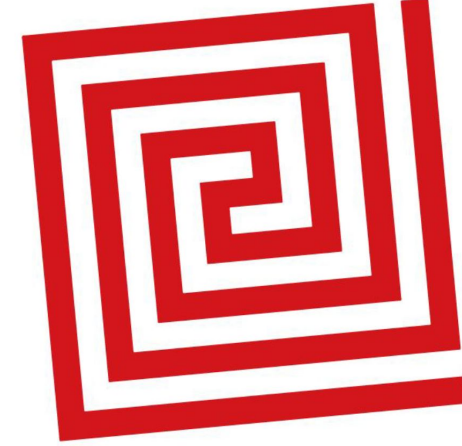


NUOVE SFIDE PER IL DISTURBO NEUROCOGNITIVO

Traiettorie da esplorare

LAZIO

MOTORE
SANITÀ
Cure the Future



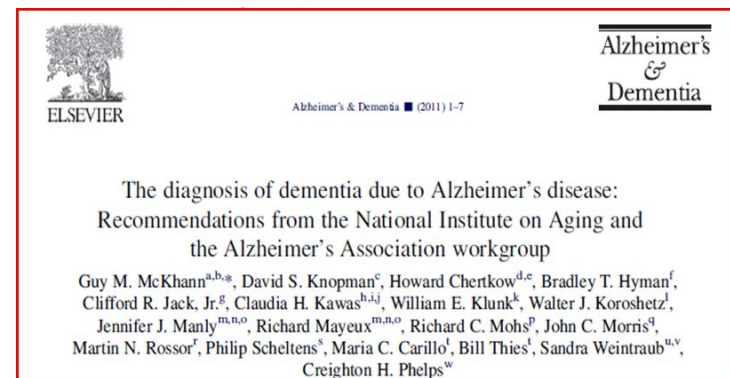
Cambio di scenari diagnostici e terapeutici della Malattia di Alzheimer: Unmet needs ed organizzazione dei servizi

Camillo Marra

Disclosures

- Camillo Marra è membro del Tavolo Nazionale Demenze e partecipa alla redazione del nuovo Piano Nazionale Demenze
- È membro del Panel on Dementia dell'EAN.
- Ha ricevuto fondi di supporto alla ricerca da Ministero della Salute, AIFA, EU commission Horizon Program, EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research (JPND), PROMIS.
- Speaker in convegni sponsorizzati per Eisai, Biogen, Eli Lilly, Novonordisk, Angelini, Roche, Piam, Lundbeck, Neopharmed,
- Consulente in Board e tavoli di lavoro per Biogen, Eisai, Eli Lilly, Novonordisk, Neopharmed Piam

Diagnosi del morbo di Alzheimer (AD)



- Storicamente, la diagnosi di AD si concentrava sui sintomi clinici e comportava:



Anamnesi medica/familiare, l'anamnesi psichiatrica e i cambiamenti cognitivi e comportamentali



Intervista al caregiver per avere nozione dei cambiamenti cognitivi e nel comportamento



Test cognitivi, p.es., risoluzione di problemi, memoria, linguaggio



Esame fisico e neurologico

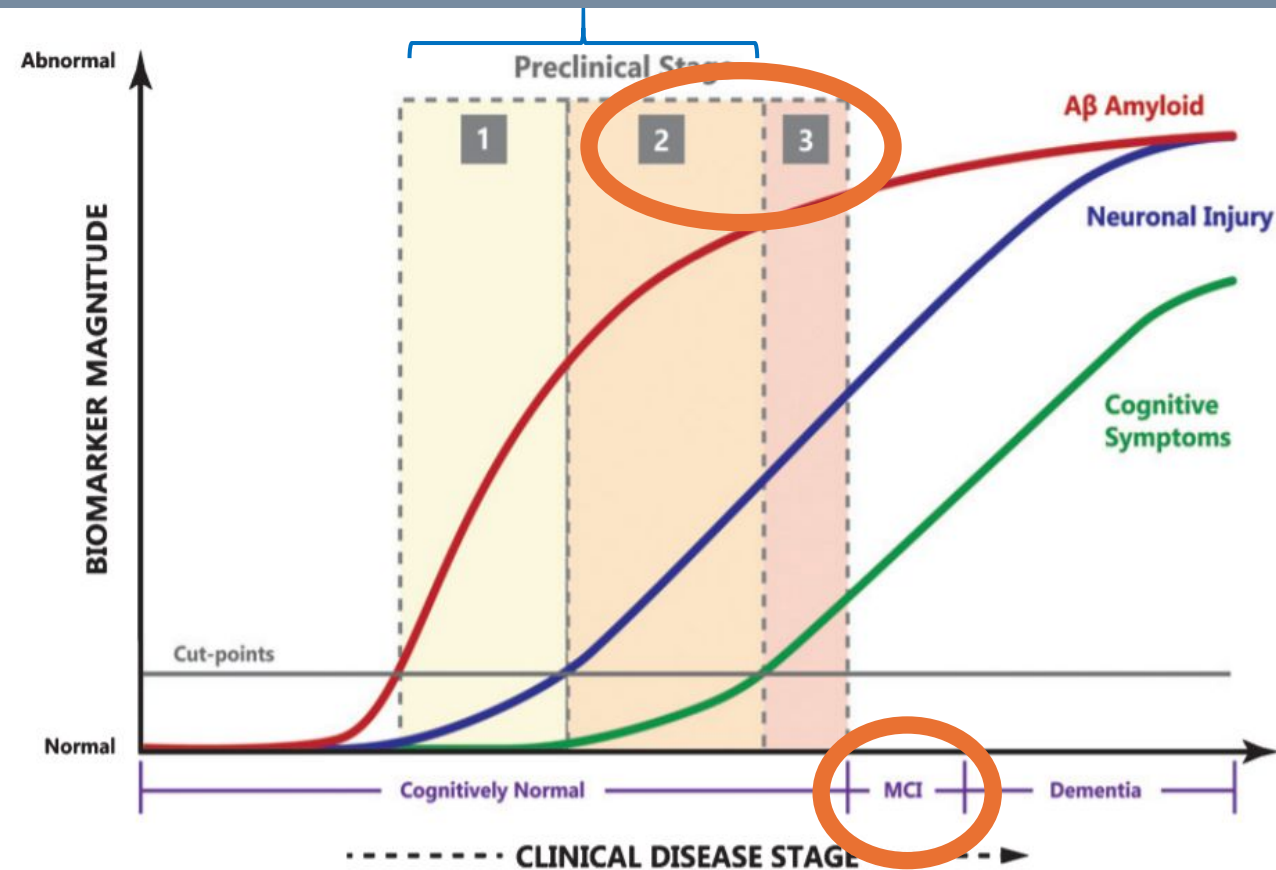


Esami del sangue e imaging cerebrale per escludere altre potenziali cause dei sintomi



Diagnosi per esclusione; nessuna menzione di fisiopatologia

DIAGNOSI PRECOCE



sensibilità di nuovi paradigmi diagnostici capaci di catturare i cambiamenti biologici e sottili cambiamenti cognitivi nel SCD che non sono oggettivamente rilevati dalle metodiche di investigazione cognitiva e di neuroimmagine tradizionali.

EPIDEMIOLOGIA DEL MILD COGNITIVE IMPAIRMENT IN ITALIA

Popolazione residente in Italia stimata con MCI (stratificata per sesso e fasce di età)

Fasce di età	Maschi			Femmine			Totale	
	Popolazione*	Tassi x 100**	Casi	Popolazione*	Tassi x 100**	Casi	Popolazione*	Casi
60-69	3.830.653	4,0	153.266	4.134.164	4,8	198.440	7.964.817	351.706
70-79	2.833.297	5,7	161.498	3.308.246	5,8	191.878	6.141.543	353.376
80-89	1.503.433	7,1	106.744	2.201.474	7,1	156.305	3.704.907	263.049
Totale	8.167.383		421.508	9.643.884		546.623	17.811.267	968.131

*Residenti in Italia al 1° gennaio 2024 (dati ISTAT); ** dati da Sachdev et al., 2015 (Studio COSMIC)

Stima afferenza pazienti MCI nei CDCD italiani

CDCD rispondenti, n (%)	318 (60.0%)
Totale pazienti MCI nei 318 CDCD	57.530
CDCD rimanenti, n (%)	216 (40.0%)
Stima pazienti MCI nei 216 CDCD	39.096
Stima totale pazienti MCI nei 534 CDCD italiani	96.626

Dati derivanti dalla survey ISS 2022 con dati riferiti all'anno 2019

Il Sistema dell'Assistenza in Italia

Tutte le strategie in atto sono consultabili a
www.alzint.org/what-we-do/policy/dementia-plans/

Dal **1996**:
Iniziative regionali
assistenza



Iniziale stanziamento di primi fondi per il training specific delle figure professionali per l'assistenza organizzate a livello locale

From **2000**:
"Chronos" project



Circa 500 centri diagnostici (UVA) diffusi in Italia per la presa in carico; prima in Europa

Assessment
(Canevelli et al., 2021)
(Bacigalupo et al. 2023)



Cliniche: non omogenee per competenze sul territorio
Servizi: non integrati e con facilities disomogene

PIANO NAZIONALE DEMENZE Started in **2014** //

«Piano nazionale demenze - Strategie per la promozione ed il miglioramento della qualità e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel settore delle demenze». (Rep. atti n. 135/CU). **(15A00130)** (Di Fiandra et al., 2015)

(G.U. Serie Generale , n. 9 del 13 gennaio 2015) (Ancidoni et al., 2022)

Strumenti di 'Governare' e 'Risorse' per la demenza in Italia

Piano Nazionale Demenza 2014 (Di Fiandra et al., 2015)

Finalità:

Standardizzare la qualità/quantità del servizio
Favorire Integrazione tra i servizi

Formulazione linee di indirizzo da applicare

Modalità:

Le autorità locali definiscono piani coerenti sulla base dei propri mandati

Fondo per la demenza 2020 Rinnovato 2024

(Ancidoni et al., 2022)

Quantità: 15m Eu (5 x 3 anni)per:

Sviluppare linee guida per supportare le famiglie e i clienti
Aggiorna PND
Implementare PND
Promuovere indagini epidemiol.
Promuovere la prevenzione
Formazione professioni sanitarie
Registro elettronico nazionale
Monitoraggio e valutazione regionale

Tavolo Nazionale Demenza

2017 rinnovato 2022 (Decreto ministeriale 22.07.2022)

Azioni:

Garantisce monitoraggio e attuazione PND

Composizione:

Rappresentanti delle Regioni
Società scientifiche: SINDem, SIMG (MMG), AIP (Psgeriatria)
Associazioni di avvocati Pt
Garante nazionale dei diritti
Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali
AIFA

Linee Guida ISS

«il Ministero della Salute si avvale dell'Istituto Superiore di Sanità per provvedere alla redazione di Linee Guida (LG) sulla diagnosi e trattamento della demenza, nell'ambito del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG)»

Guideline NICE

Challenge on Dementia 2020 (CD 2020)

Metodologia GRADE per l'elaborazione dei metadati

LINEA GUIDA

Diagnosi e trattamento di demenza e
Mild Cognitive Impairment



Principali aree
tematiche



- Diagnosi differenziale di MCI e demenze nel *setting* delle cure primarie e non specialistiche e nei *setting* specialistici



- Modelli di organizzazione delle strutture sociosanitarie per l'assistenza e la presa in carico delle persone e dei loro familiari/caregiver



- Identificazione dei bisogni specifici per diagnosi e trattamento demenza ad esordio precoce.



- Trattamenti farmacologici (inclusi nuovi trattamenti biologici e riposizionamento di farmaci), riabilitativi, psicoeducativi, cognitivi e psicosociali per i sintomi cognitivi e non cognitivi



- Gestione e trattamento delle condizioni fisiche e dei disturbi psichici coesistenti nelle persone con MCI o demenza.



- Valutazione e trattamento delle patologie intercorrenti



- Interventi di cure palliative o di fine vita nelle persone con demenza.

Data di pubblicazione: ottobre 2023

Data di aggiornamento previsto: dicembre 2026

Current AD Diagnosis Guidelines: NIA-AA (2018) Research Framework

- A framework intended for **observational** and **interventional research**, not routine clinical care
- The diagnosis of AD is based on the presence of **biomarkers** and degree of **cognitive impairment**
 - Considers cognitively unimpaired people in diagnosis: 30-40% of cognitively unimpaired elderly persons have AD neuropathologic changes at autopsy

Biomarker profiles and categories

AT(N) profile	Biomarker category	
A - T - (N) -	Normal AD biomarkers	
A + T - (N) -	AD pathologic change	AD continuum
A + T + (N) -	AD	
A + T + (N) +	AD	
A + T - (N) +	AD and concomitant suspected non-AD pathologic change	
A - T + (N) -	Non-AD pathologic change	
A - T - (N) +	Non-AD pathologic change	
A - T + (N) +	Non-AD pathologic change	

Cognitive staging with biomarkers

Biomarker profile	Cognitive stage		
	Cognitively unimpaired	MCI	Dementia
A - T - (N) -	Normal AD biomarkers, cognitively unimpaired	Normal AD biomarkers with MCI	Normal AD biomarkers with dementia
A + T - (N) -	Preclinical AD pathologic change	AD pathologic change with MCI	AD pathologic change with dementia
A + T + (N) -	Preclinical AD	AD with MCI (Prodromal AD)	AD with dementia
A + T + (N) +			
A + T - (N) +	AD and concomitant suspected non-AD pathologic change, cognitively unimpaired	AD and concomitant suspected non-AD pathologic change with MCI	AD and concomitant suspected non-AD pathologic change with dementia
A - T + (N) -	Non-AD pathologic change, cognitively unimpaired	Non-AD pathologic change with MCI	Non-AD pathologic change with dementia
A - T - (N) +			
A - T + (N) +			

Diagnosticare l'AD: un cambiamento di paradigma

DA

L'AD come entità clinico-patologica

Diagnosis and treatment
primarily based on symptoms²



- ◆ AD is often **detected too late**, at the mild-to-moderate dementia stage²



- ◆ Up to 1 in 6 patients clinically diagnosed with probable AD were found to have been **misdiagnosed**³



A

L'AD come costrutto clinico-biologico
Diagnosis and treatment based on clinical
phenotypes and *in vivo* biomarkers²



- ◆ Using CSF/PET biomarkers may add precision to diagnosis and **enhance physicians' diagnostic confidence**⁴⁻⁶



- ◆ Access to biomarker data may **impact treatment decisions** in patients with MCI or dementia^{5,7}

AD=Alzheimer's Disease; CSF=Cerebrospinal Fluid; MCI=Mild Cognitive Impairment; PET=Positron Emission Tomography.

1. Dubois B, et al. *Lancet Neurol.* 2021;20(6): 484-496. 2. Hampel H, et al. *Nat Aging.* 2022;2:692-703. 3. Beach TG, et al. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012;71:266-273. 4. Mouton-Liger F, et al. *J Neurol.* 2014;261(1):144-151. 5. Rabinovici GD, et al. *JAMA.* 2019;321(13):1286-1294. 6. Duits FH, et al. *Alzheimer's Dement.* 2015;11(5):523-532. 7. de Wilde A, et al. *JAMA Neurol.* 2018;75(9):1062-1070.

Diagnosing AD: The Evolving Concept – AD Criteria 2024

Key points of 2023 NIA-AA Revised Clinical Criteria for Alzheimer's Disease Draft criteria



AD should be **defined biologically**, not clinically



Due to advent of disease-targeted therapies, the criteria can be a **framework for clinical use for diagnosis and staging**, rather than just for research



Incorporation of **blood-based biomarkers** into the criteria for biomarker categorisation, disease diagnosis and staging



Different classification criteria for **fluid and imaging biomarkers**

• AD=Alzheimer's disease; NIA-AA= National Institute on Aging and the Alzheimer's Association. Alzheimer's Association. Draft NIA-AA Revised Clinical Criteria for Alzheimer's Disease. Available at: <https://aaic.alz.org/downloads2023/NIA-AA-Revised-Clinical-Criteria-AAIC-2023.pdf>.

Integrated biological and clinical staging

	Stage 0	Clinical stage 1	Clinical stage 2	Clinical stage 3	Clinical stage 4
Initial biological stage (a)	X	1a	2a	3a	4–6a
Early biological stage (b)	X	1b	2b	3b	4–6b
Intermediate biological stage (c)	X	1c	2c	3c	4–6c
Advanced biological stage (d)	X	1d	2d	3d	4–6d

Table 1. Categorization of fluid analyte and imaging biomarkers

Biomarker category	CSF or plasma analytes	Imaging
Core Biomarkers		
Core 1		
A (Aβ proteinopathy)	Aβ42	Amyloid PET
T1: (phosphorylated and secreted AD tau)	p-tau 217, p-tau 181, p-tau 231	
Core 2		
T2 (AD tau proteinopathy)	pT205, MTBR-243, non-phosphorylated tau fragments	Tau PET
Biomarkers of non-specific processes involved in AD pathophysiology		
N (injury, dysfunction, or degeneration of neuropil)	NfL	Anatomic MR or CT, FDG PET
I (inflammation) Astrocytic activation	GFAP	
Biomarkers of non-AD co-pathology		
V vascular brain injury		Anatomic infarction, WMH
S α-synuclein	αSyn-SAA*	

Blood/Plasma Analysis: Biomarkers in AD

- Using The National Institute on Aging and Alzheimer’s Association Research Framework AT(N) classification system,¹ the following blood/plasma biomarkers have been identified as promising in the field:

Pathology	A Amyloid	T Tau	N Neurodegeneration
Blood/plasma biomarkers	$A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ratio ^{2-4,6}	P-tau ²⁻⁵ (P-tau181, ²⁻⁶ P-tau217, ²⁻⁵ and P-tau231 ²⁻⁵)	NfL ^{2-4,6} GFAP ^{2-4,6}

Aβ=Amyloid Beta; AD=Alzheimer's Disease; AT(N)=Amyloid, Tau, Neurodegeneration; GFAP=Glial Fibrillary Acidic Protein; NfL=Neurofilament Light; P-tau=Phosphorylated Tau.
1. Jack CR Jr, et al. *Alzheimers Dement*. 2018;14:535-562. 2. Teunissen CE, et al. *Lancet Neurol*. 2022;21(1):66-77. 3. Zetterberg H. *Alzheimers Dement*. 2022;18(9):1687-1693. 4. Angioni D, et al. *J Prev Alzheimers Dis*. 2022;9(4):569-579. 5. Theriault J, et al. *JAMA Neurol*. 2023;80(2):188-199. 6. Simrén J, et al. *Alzheimers Dement*. 2021;17(7):1145-1156.

Diagnosi e Terapia

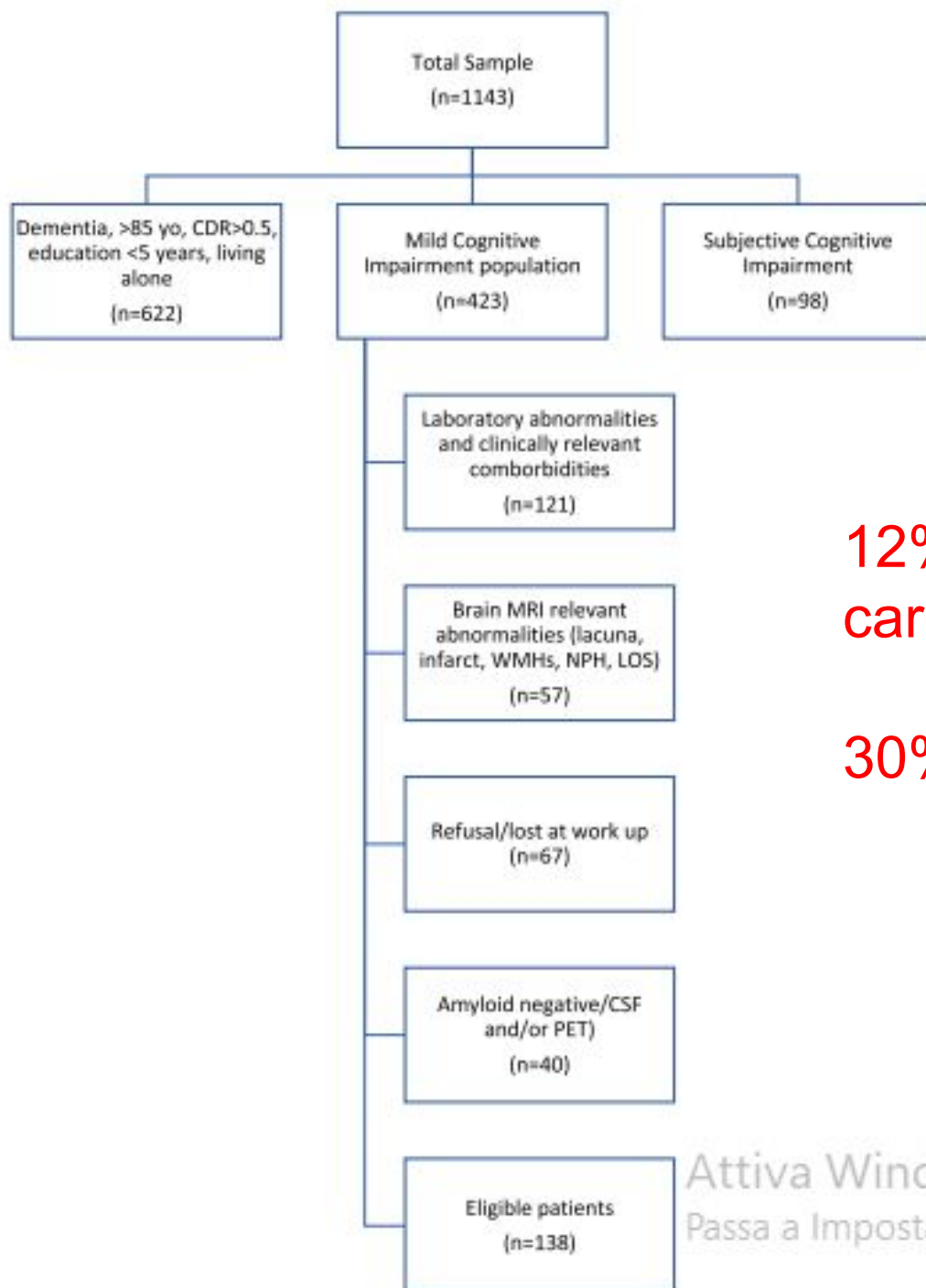
Quale cambio di scenario?

- 1) introduzione del criterio di diagnosi clinico biologica di Alzheimer (Jack 2018- 2024
- 2) Disponibilità di farmaci disease modifying attivi sui processi patogenetici della malattia attivi soprattutto nelle fasi precoci (anticorpi Anti beta e anti tau, farmaci che intervengono sul processo infiammatorio)
- 3) Maggiore sensibilità delle famiglie al problema demenza anche legata ad una maggiore fruibilità di fonti di informazione e alla riconosciuta utilità dei programmi di prevenzione

CRITICITA'

- 1) Accesso ai servizi (CDCD ed altri centri) di un maggiore numero di pazienti anche con autoinvio
- 2) Maggiore richiesta di accedere ad una diagnosi biologica precoce
- 3) Rischio di applicazione di analisi di secondo e terzo livello in modo indiscriminato in assenza di un algoritmo procedurale
- 4) Necessità di identificare profili di pazienti candidabili alle terapie o meno
- 5) Richiesta di accesso ai servizi di diagnosi preclinica da parte di soggetti sani con riferiti fattori di rischio

AUMENTO DEI COSTI



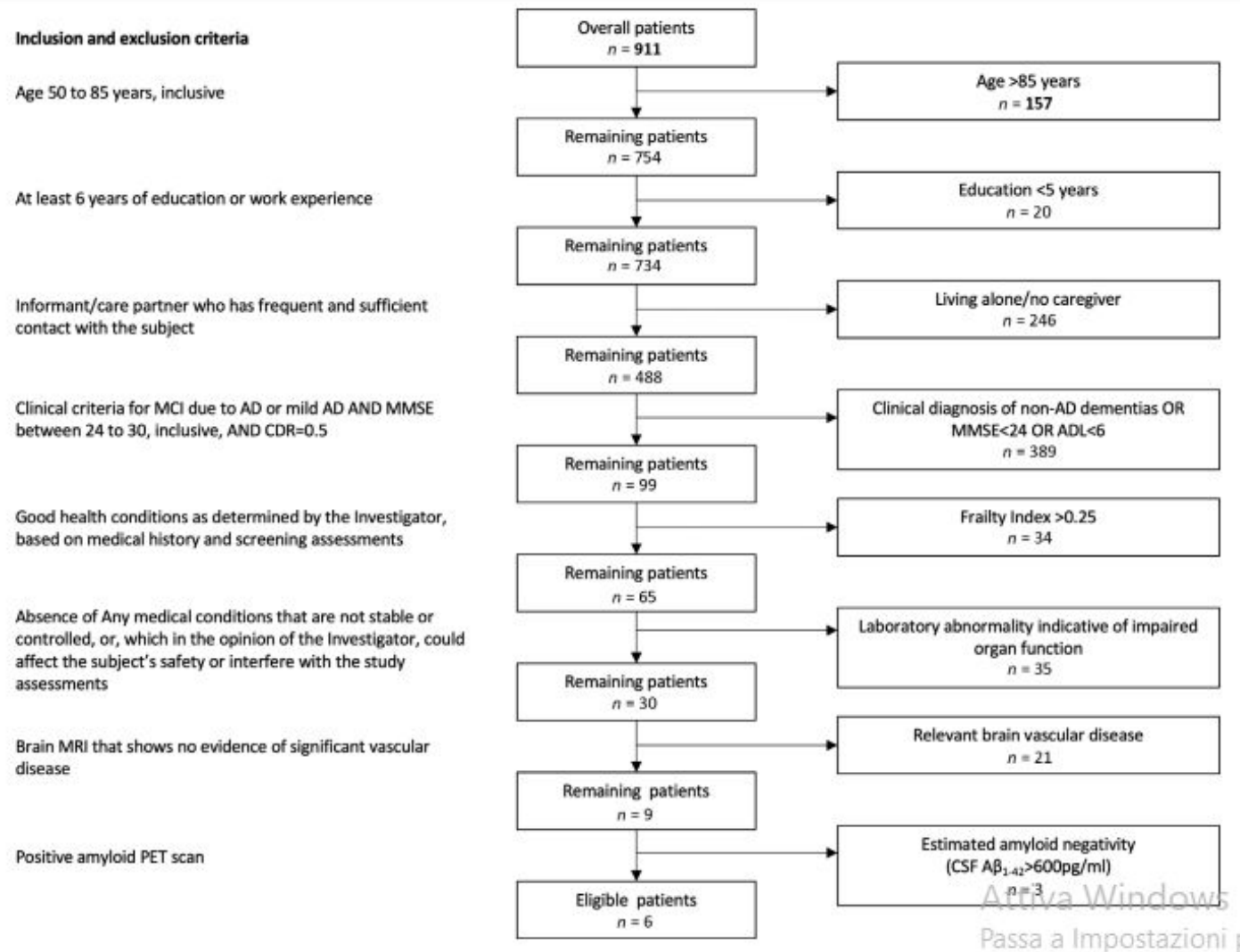
Con criteri di esclusione Aducanumab
1141 (mean $\pm$ SD age = 74.0 $\pm$ 8.6) CDCD neurologico

12% potenzialmente trattabili dei pazienti in
carico al CDCD

30% di tutti i pazienti affetti da MCI

Attiva Wind
Passa a Imposta

Quali i numeri dei pazienti trattabili?



Con criteri di esclusione
Aducanumab
0.6% di un ambulatorio CDCD
geriatrico di pazienti con MCI
due to AD

FIGURE 1 Application of the EMERGE and ENGAGE eligibility criteria to real-world patients attending a university memory clinic

Diagnosi di AD: un cambiamento di paradigma: Unmet needs



Definizione precoce della diagnosi biologica nel programma di screening della malattia di Alzheimer



Attivazione di un sistema di case finding efficace su tutto il territorio nazionale indipendentemente dalla disomogeneità dei servizi regionali



Definizione dei percorsi diagnostici da fornire e degli esami strumentali da privilegiare



Definizione dei requisiti minimi dei servizi competenti per la diagnosi e la loro organizzazione a livello locale



Struttura e requisiti per la diagnosi biologica dell'AD



Programma di analisi nel tempo dei rapporti costi-benefici dei nuovi approcci terapeutici nel mondo reale

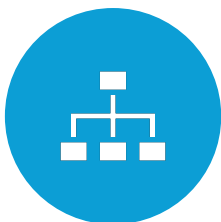
Azioni Necessarie



Definire i percorsi assistenziali in relazione alla tipologia dei pazienti e al setting (es demenze giovanili)



Descrivere un patient journey condiviso e strumenti armonizzati per la diagnosi biologica



Definire gli operatori e comprendere se l'attuale organizzazione del sistema in CDCD è sufficiente: come definire il centro competente alla gestione delle terapie biologiche



Definire i 'numeri' potenziali dei soggetti che devono accedere ad un percorso biologico



Di questi definire i numeri presuntivi di quelli che possono anche accedere a terapie disease modifying

European intersocietal recommendations for the biomarker-based diagnosis of neurocognitive disorders

Giovanni B Frisoni, Cristina Festari, Federico Massa, Matteo Cotta Ramusino, Stefania Orini, Dag Aarsland, Federica Agosta, Claudio Babiloni, Barbara Borroni, Stefano F Cappa, Kristian S Frederiksen, Lutz Froelich, Valentina Garibotto, Alexander Haliassos, Frank Jessen, Anita Kamondi, Roy PC Kessels, Silvia D Morbelli, John T O'Brien, Markus Otto, Armand Perret-Liaudet, Francesca B Pizzini, Mathieu Vandenbulcke, Ritva Vanninen, Frans Verhey, Meike W Vernooij, Tarek Yousry, Mercè Boada Rovira, Bruno Dubois, Jean Georges, Oskar Hansson, Craig W Ritchie, Philip Scheltens, Wiesje M van der Flier, Flavio Nobili

WO		History Physical and neurological examination Cognitive screening tests Functional assessment Assessment of BPSD																	
Staging		Suspected MCI or mild dementia																	
Assessment		Blood test (including TSH, vitamin B12, folates) Detailed neuropsychological battery MRI or CT* EEG in specific cases																	
W1	Clinical syndrome	Amnesic cognitive impairment and disproportionate medial temporal lobe atrophy	Visuospatial impairment and parieto-occipital atrophy	Language impairment (ie, logopenic, agrammatic or non-fluent, or semantic) and consistent focal atrophy in the dominant hemisphere		Frontal behavioural or dysexecutive syndrome or both with fronto-temporal atrophy	Dysexecutive or visuospatial deficits, or both, and at least one of: alertness fluctuations, visual hallucinations, REM sleep behaviour disorder, and parkinsonism		Dysexecutive deficit, ocular motor dysfunction, and parkinsonism	Dysexecutive and neocortical dysfunction deficits (in particular, apraxia), asymmetric parkinsonism, and asymmetric brain atrophy		Cognitive impairment and MRI with negative or inconsistent result	Non-amnesic cognitive deficits, pseudo-bulbar signs or parkinsonism, or both; extensive vascular damage on MRI	Atypical course (eg, rapid onset and progression) and unusual symptoms or biological, neuro-physiological, or neuro-imaging findings	No cognitive impairment				
	Clinical diagnosis	Typical AD syndrome	Atypical AD syndrome PCA Logopenic PPA		Agrammatic or semantic PPA	bvFTD or fvAD	Lewy body spectrum DLB PD-MCI		PSP spectrum	CBS		No clear hypothesis	Vascular cognitive impairment	Other neurological disorders (eg, LOE, CJD, AE)	Psychiatric conditions, worried well, SCD				
	Causal hypothesis	Suspected AD			Suspected FTLT		Suspected LBD		Suspected motor tauopathy										
Assessment		CSF biomarkers				FDG-PET		DAT-SPECT		FDG-PET				CSF biomarkers		➡ Assessment not further discussed in this initiative 🔄 Reconsider diagnosis			
W2	Results	A-	A+T-	A borderline	A+T+	Normal	Abnormal but not typical of FTLT	Abnormal and typical of FTLT	Positive	Negative	Normal	Abnormal and typical of CBS	Abnormal and typical of PSP	Abnormal but not typical of CBS	Abnormal but not typical of PSP		A+T+	A+T-	A- or borderline
	Biomarker-based diagnosis							FTLT	LBD DLB	DLB still possible PD-MCI excluded		CBS	PSP						
Assessment		FDG-PET		Amyloid PET		CSF biomarkers			MIBG scintigraphy		CSF biomarkers		CSF biomarkers				FDG-PET		
W3	Results	Abnormal and typical of AD	Normal or abnormal but not typical of AD	Negative	Positive	A+T+	A-	A+T-	Positive	Negative	A+T+	A-	A borderline or A+T-	A-	A+T+	Biomarkers choice according to FDG-PET pattern			
	Causal diagnosis	AD		AD	AD	AD	fvAD excluded	Review all the collected information			AD	CBS not due to AD	Review all the collected information	AD excluded	AD	AD	More biomarkers needed	According to FDG-PET pattern	

Towards cognitive

1° level (

2° level (

3° level (

confutatio

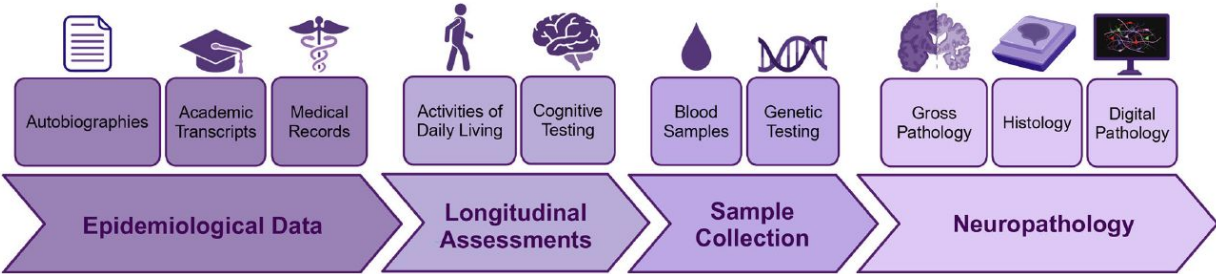
investiga

Towards a new patient journey of patients with cognitive decline: Delphi consensus in 5 rounds

1° level (W1) clinical definition
2° level (W2) first level investigation
3° level (W3) second level investigation and confutational plan for second round 3° level investigation

The Nun Study: Insights from 30 years of aging and dementia research

Kyra M. Clarke¹ | Shahroo Etemadmoghadam¹ | Benjamin Danner¹ | Cole Corbett¹ | Ali Ghaseminejad-Bandpey¹ | Matthew Dopler¹ | Julie Parker-Garza¹ | Mohammad Alhneif¹ | Sahana Babu¹ | Oluwaseun B. Ogunbona^{1,2} | Angelique D. Gonzalez¹ | Arash Salardini^{1,3} | Margaret E. Flanagan^{1,2}



Oltre 40 studi con outcome clinico, cognitivo e neuropatologico

- Molte coorti del nun study diagnosticate con demenza di Alzheimer in vita presentavano pluripatologie
- Molte coorti autopticamente affetta da patologia Alzheimer non avevavno mai avuto disturbi cognitivi in vita

Consensus Criteria	Year	Nun Study Publication						
		Study design	Cohort characteristics	Longitudinal methodology	Cognitive measures	Post mortem methodology	Pathology measures	
Khachaturian 1985	1995							
Early neuropathology criteria for AD								
Morris 1989								
CERAD-NAB criteria								
Braak & Braak 1991								
Braak NFT staging								
Mirra 1991								
CERAD AD neuropathology criteria								
NIA-Reagan 1997								
Updated AD neuropathology criteria								
	2000							
	2005							
	2010							
	2015							
	2020							

■ Alzheimer's pathology ● Cerebrovascular pathology ▲ Hippocampal sclerosis

○ TDP-43 pathology ★ Lewy body pathology

Traiettorie cognitive nel MCI

Received: 17 July 2024 | Revised: 6 December 2024 | Accepted: 17 December 2024

DOI: 10.1002/dad2.70074



REVIEW ARTICLE

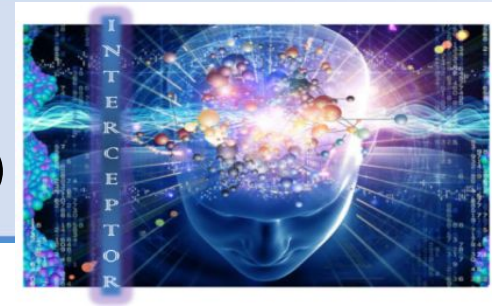
The prognosis of mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis

Simone Salemmè^{1,2} | Flavia Lucia Lombardo³ | Eleonora Lacorte³ |
Francesco Sciancalepore³ | Giulia Remoli⁴ | Ilaria Bacigalupo³ | Paola Piscopo⁵ |
Giovanna Zamboni^{1,6} | Paolo Maria Rossini^{7,8} | Stefano Francesco Cappa^{9,10} |
Daniela Perani¹¹ | Patrizia Spadin¹² | Fabrizio Tagliavini¹³ | Nicola Vanacore³ |
Antonio Ancidoni³

	Da studi population-based*	Casi stimati in Italia	Da studi clinical-based*	Casi stimati nei CDSD
Convertiti	27.0%	261.395	41.5%	40.100
Stabili	49.8%	482.129	49.3%	47.637
Revertiti	28.2%	273.012	8.7%	8.407

INTERCEPTOR

Strategic project promoted
by Italian Ministry of Health & Italian Medicines Agency (AIFA)



ON THE EARLY DIAGNOSIS OF THE PRODROMAL STAGE OF ALZHEIMER DISEASE. THE PROGRESSION FROM MILD COGNITIVE IMPAIRMENT (MCI) TO DEMENTIA: THE ROLE OF BIOMARKERS IN THE EARLY INTERCEPTION OF PATIENTS TO WHOM PROVIDE FUTURE DISEASE-MODIFYING DRUGS

L'obiettivo primario di INTERCEPTOR è quello di identificare un biomcatore o un insieme di biomcatore in grado di prevedere con la massima accuratezza, il più alto rapporto rischi/costi, la più bassa invasività e la migliore disponibilità a livello territoriale, la conversione della diagnosi di MCI in demenza in un periodo di follow-up di 3 anni. Questo al fine di avviare il prima possibile tutte quelle iniziative per contrastare la progressione della malattia.

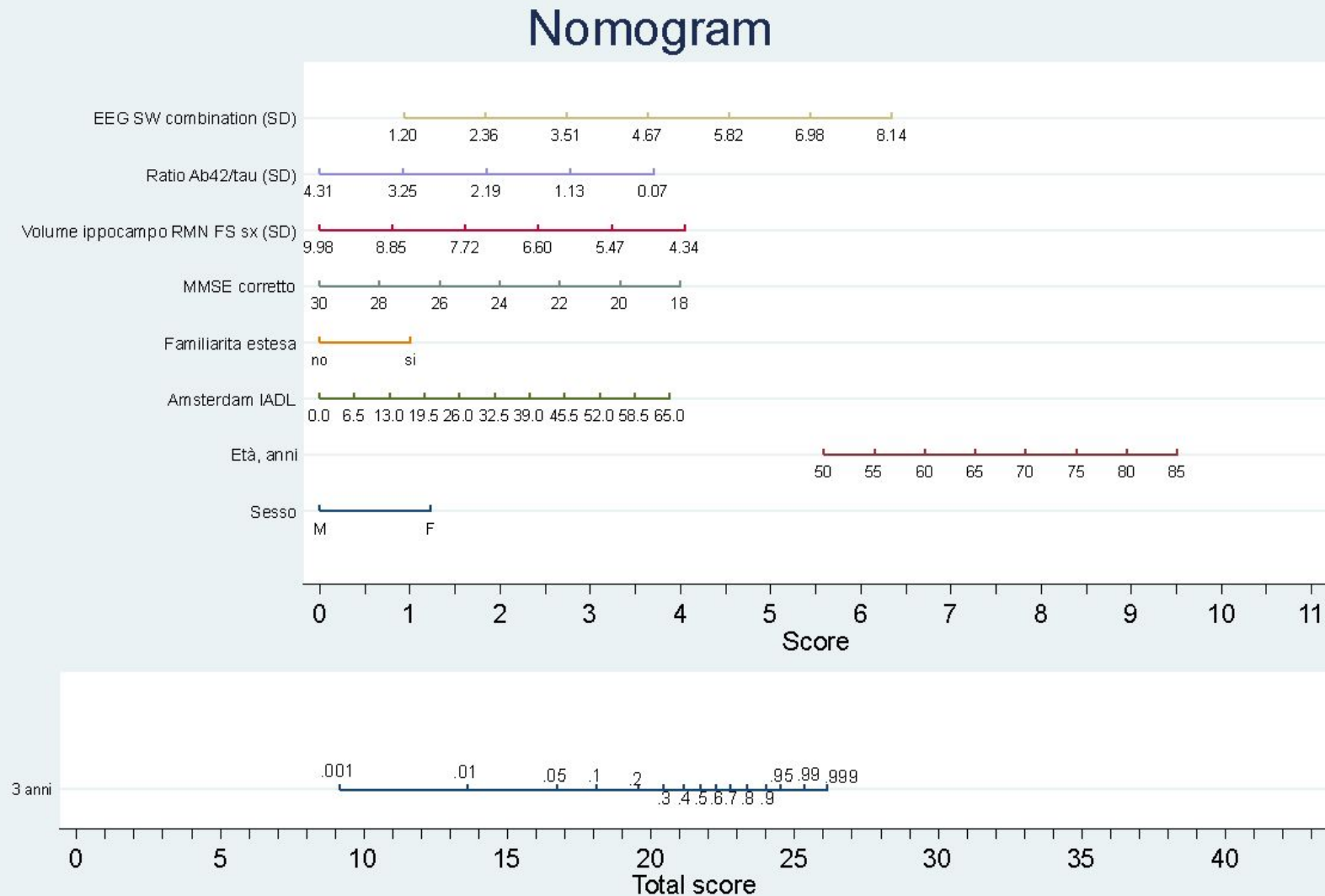
L'obiettivo secondario è quello di definire un modello organizzativo ottimale, sia in termini di trasferibilità nella pratica clinica del percorso diagnostico definito dell'obiettivo primario che della sostenibilità dei costi, per identificare i pazienti in grado di ricevere farmaci disease modifying

8 nov 2016
14 nov 2016
23 mar 2017
2 mag 2017
22 mag 2017
10 lug 2017
8 set 2017
20 set 2017
26 set 2017
20 dic 2017
19 gen 2018
8 feb 2018
22 mag 2018
29 mag 2018
30 LUG 2018 !

Interceptor oltre la diagnosi: La condivisione degli expertise verso un modello hub and spoke



Nomogramma

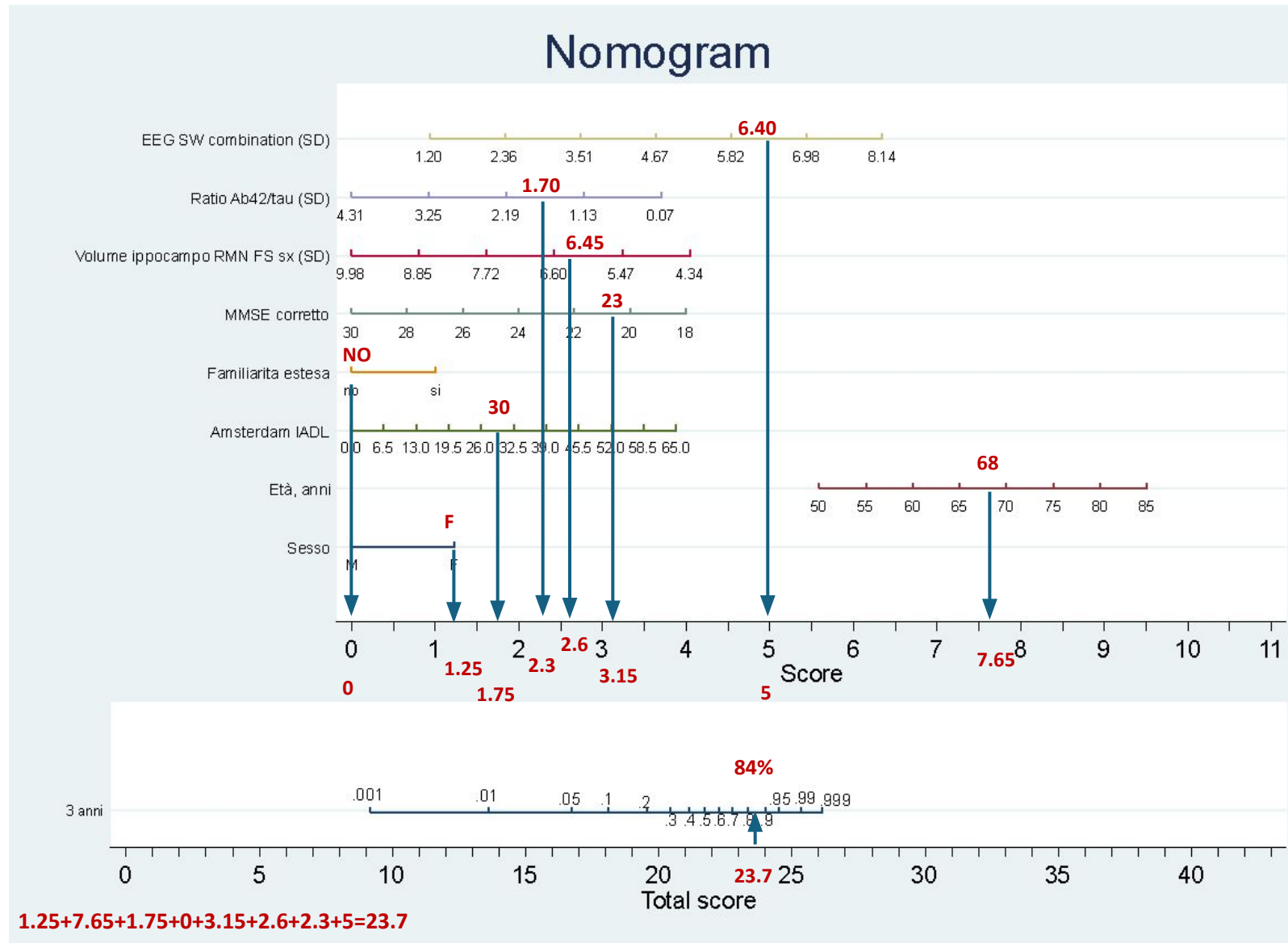


Some variable ranges modified. Actual variable ranges are:
 eta. (42,84)
 mmse_cor. (19,30)



PROGETTO
INTERCEPTOR

Nomogramma- esempio di calcolo



Calcolo delle probabilità predette -foglio di calcolo

Fattori di rischio			
sezzo	1	M=0, F=1	
età in anni	68		
familiarità estesa	0	NO=0, SI=1	
Amsterdam IADL	30		
Biomarcatori			
MMSE corretto			23
RMN - volume ippocampo SX con FS (diviso SD)			6.45
rapporto Aβ1-42 /p-Tau (diviso SD)			1.7
EEG - bande di frequenza	delta		
	theta		
	alpha 1		
	alpha 2		
	beta 1		
	beta 2		
	gamma		
	SW combination (diviso SD)		6.4
Probabilità dell'evento			81.8

Gli attori, i passaggi e gli strumenti nella diagnosi precoce

P
D
T
A

R
e
g
i
o
n
a
l
e

Il Case Finding

MMG
Lo specialista
ambulatoriale
CDC
D

Lo screening Clinico

Esame ematologici di routine
Tiroide e
disvitaminosi
Neuroimmagini

La diagnosi Clinica

Markers e profili neuropsicologici
RM encefalo
PET cerebrale FDG

Gli strumenti

GPCO
MOC
Batteria neuropsicologica estensiva

Lo Screening Biologico

Genotipo APOE
Esame biomarcatori plasmatici

La Diagnosi Biologica

Esame liquorale
PET radioligandi amiloide

P
D
T
A

R
e
g
i
o
n
a
l
e

Ipotesi di valutazioni cognitive di screening

MEDICINA TERRITORIALE

GPCog

MMSE

PHQ-9

Frailty Index

CDCD territoriali

MoCA

ACE-R

Scale funzionali?

Scale
comportamentali?

CDCD ospedalieri

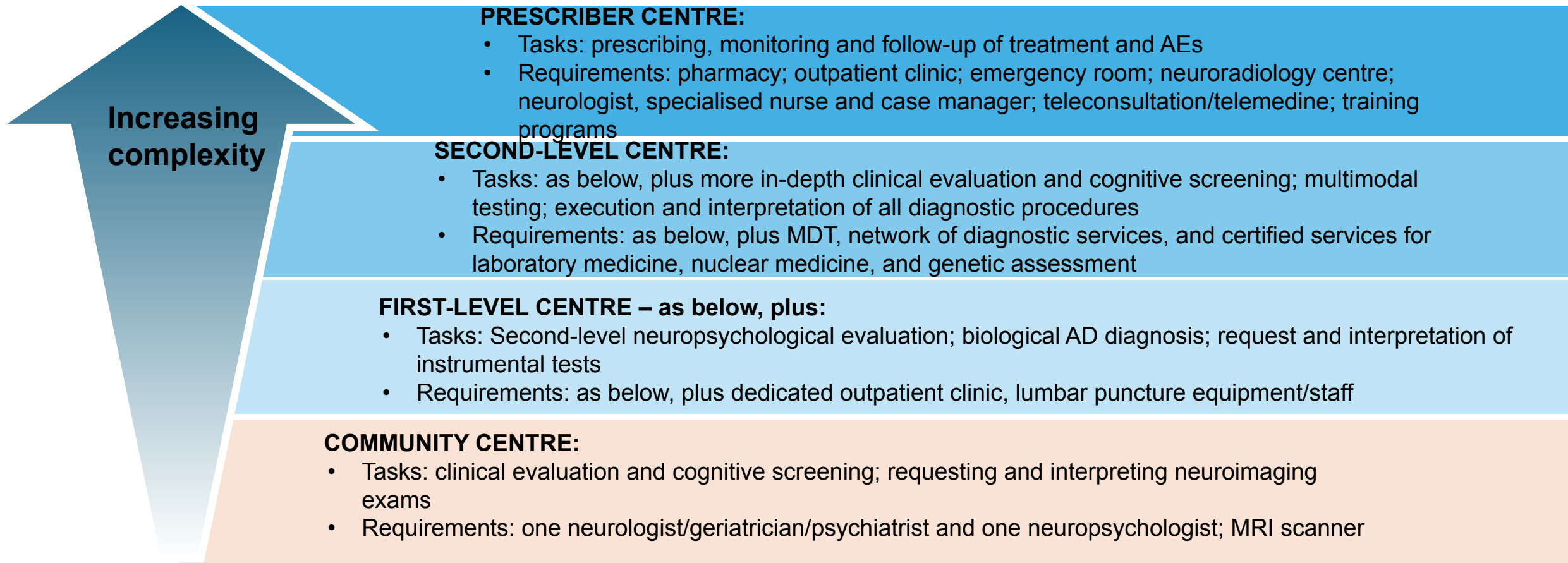
MDB

I-UDS-NB

Marcatori
neuropsicologici AD

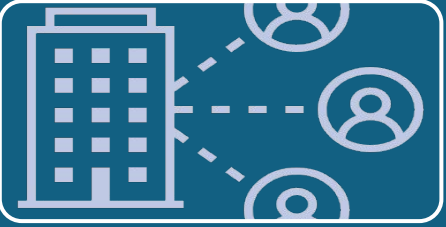
Amsterdam ADL

Expert Opinion leader proposal on future organisation of dementia care in Italy



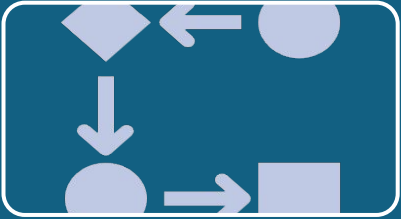
The high risk/benefit ratio of disease-modifying therapies needs a highly specialised diagnostic work-up and a thorough exclusion criteria assessment, which should be provided by expert centres

Ipotesi di interventi per la gestione dell'AD nel futuro



Management

- PDTA e organizzazione in network dei servizi
- Formazione dei MMG al case finding ed allo screening



Attori e gestione

- Presa in carico e ruolo dei CDCD
- Ruolo dell'associazionismo
- Territorio e medicina di prossimità



La Diagnosi Biologica

Organizzazione hub and spoke
Implementazione risorse e criteri di priorità delle analisi
Ruolo di screening dei biomarcatori plasmatici



Requisiti strutturali centri per la somministrazione DMT

- Ruolo centrale dei CDCD con necessità di orario esteso
- Monitoraggio radiologico nel centro infusionale
- Disponibilità di PS e/o continuità assistenziale

Acknowledgments



Fondazione Policlinico Gemelli -UCSC

Prof. Paolo Calabresi

Dr. Guido Maria Giuffrè

Dr. Naike Caraglia

Dr. Antonio Daniele

Dr. Valeria Guglielmi

Dr. Federica L'Abbate

Dr. Davide Quaranta

Dr. Noemi Martellacci

Dr. Tommaso G Morganti

Dr. Alessandra M. Rosati

Dr. Alessandro Scalese

Dr. M Gabriella Vita



Ospedale s. Raffaele Pisana

Paolo Maria Rossini

Fabrizio Vecchio

Helsinki Aalto University

Hanna Renvall

Oslo University Research Hospital

Ira Haraldsen

Christoffer Hatlestad-Hall

University of Pireus

George Manias

Stremble ventures LTD

Athos Antoniades



Delphi Sindem

TEMA 1

L'organizzazione dei servizi dal case finding alla gestione delle fasi avanzate

TEMA 2

L'accesso alla diagnosi Biologica di Malattia di Alzheimer

TEMA 3

I requisiti strutturali per la somministrazione dei farmaci disease modifying

TEMA 4

La presa in carico, gli attori e la gestione del paziente con disturbi cognitivi

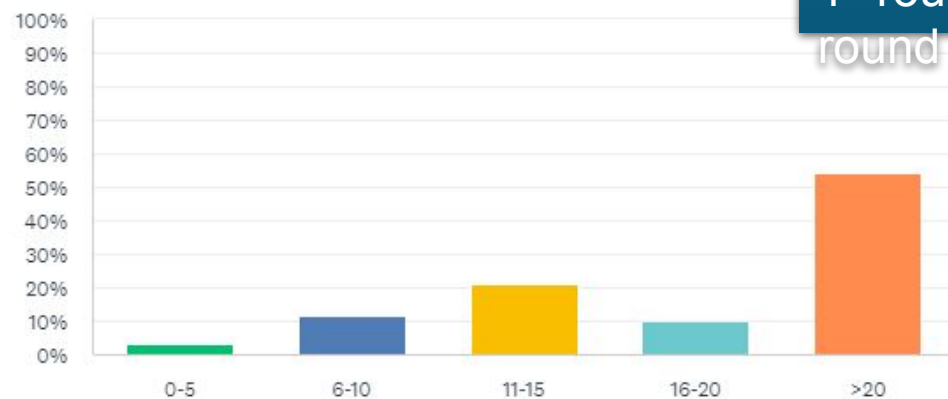
Delphi Sindem

61 panelist scelti dai referenti regionali
come maggiori esperti sul territorio

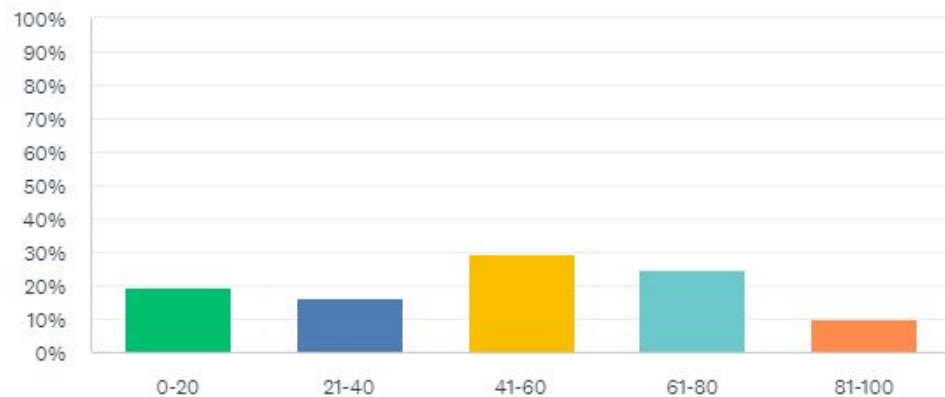
Criteri di Niederberger 2020 (in 3 round)

1° round terminato . In corso secondo
round

Anni di esperienza nel campo della demenza

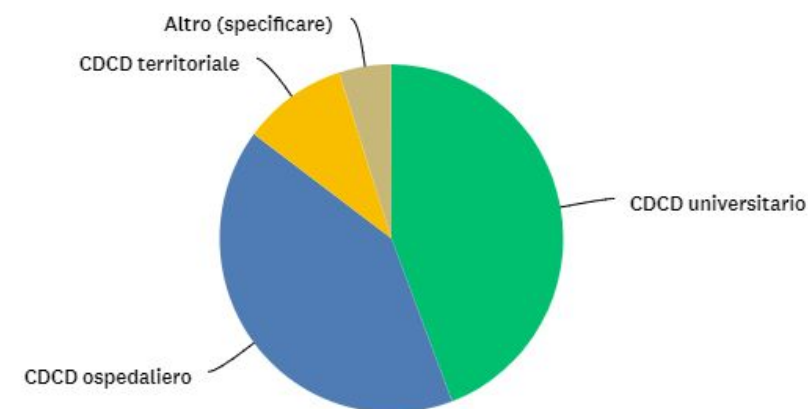
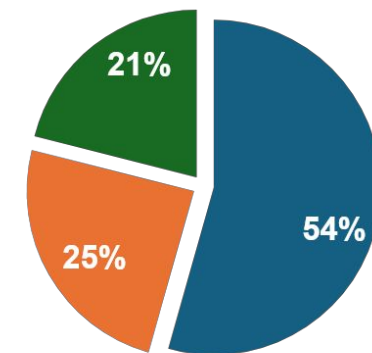


Percentuale di tempo dedicato all'attività clinica sulle
demenze

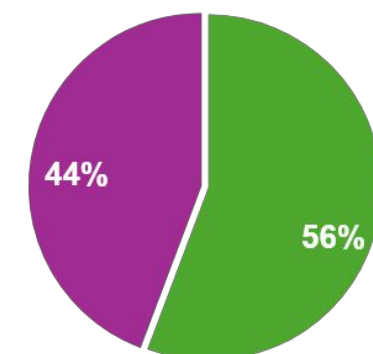


Distribuzione sul territorio

NORD
CENTRO
SUD-EST

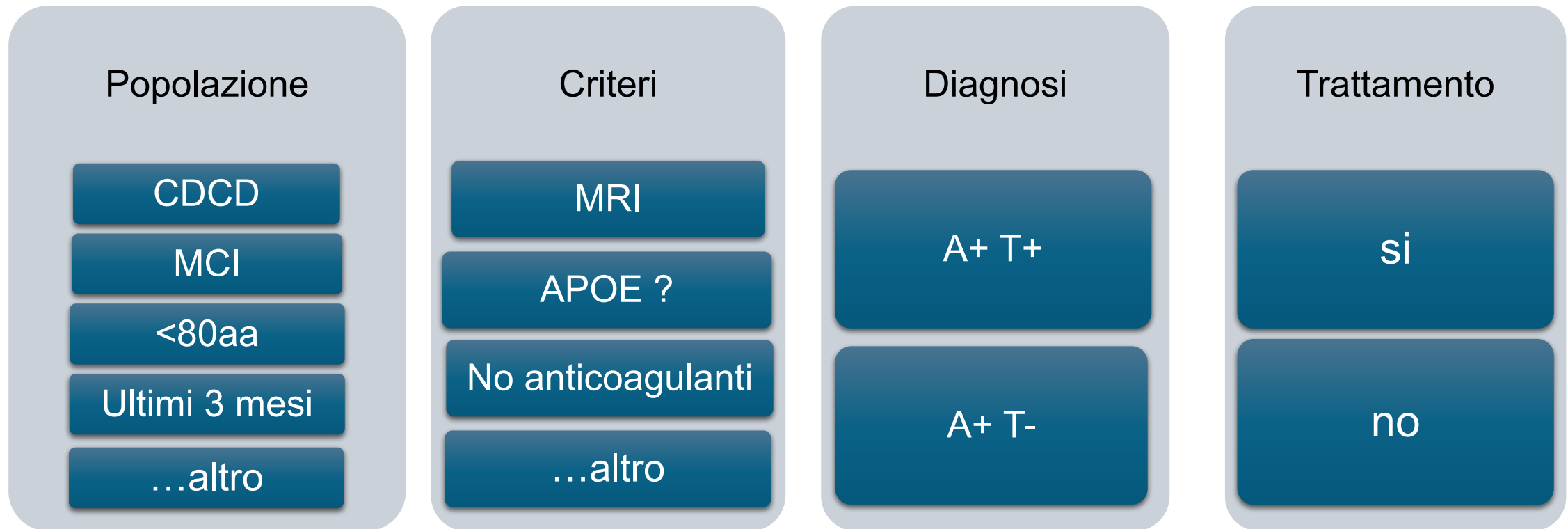


F M

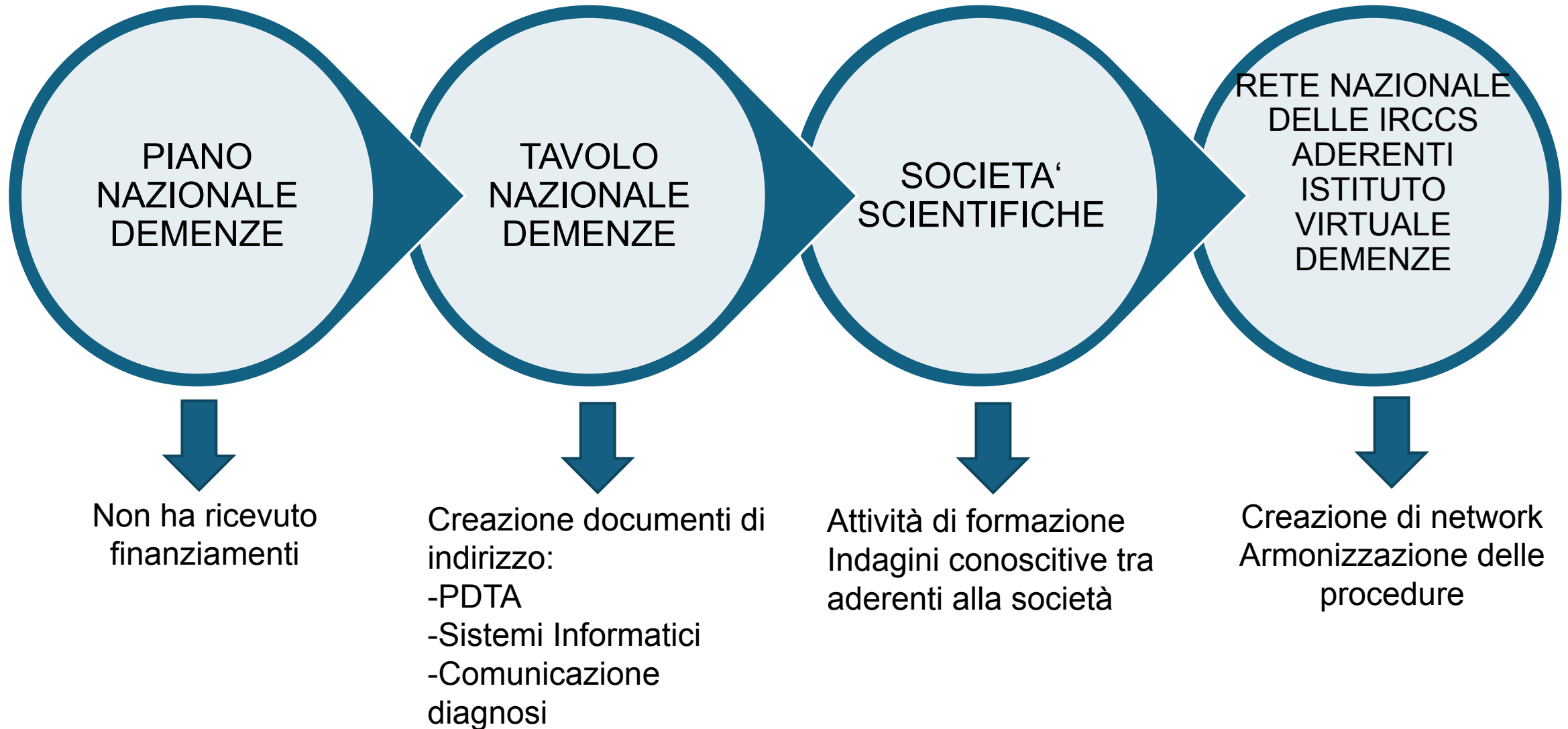


Utilità Survey su pazienti candidabili a terapie DM

Indagine conoscitiva a livello dei CDCD sul numero dei soggetti candidabili a terapia DM sulla base dei criteri di sperimentazione clinica



La situazione attuale



Harmonization programs

Italian Ministry of Health
RCR-2020-23670067 and
RCR-2021-23671214

Programma di armonizzazione della raccolta e conservazione dei dati:

- Clinici
- Neuropsicologici
- Biologici
- Radiologici
- Medicina nucleare
- Genetici

Conca et al. *Alzheimer's Research & Therapy* (2022) 14:113
<https://doi.org/10.1186/s13195-022-01056-x>

Alzheimer's
Research & Therapy

RESEARCH

Open Access



Italian adaptation of the Uniform Data Set Neuropsychological Test Battery (I-UDSNB 1.0): development and normative data

Francesca Conca^{1†}, Valentina Esposito^{1†}, Francesco Rundo², Davide Quaranta^{3,4}, Cristina Muscio^{6,5}, Rosa Manenti⁷, Giulia Caruso⁸, Ugo Lucca⁹, Alessia Antonella Galbussera⁹, Sonia Di Tella¹⁰, Francesca Baglio¹⁰, Federica L'Abbate³, Elisa Canu¹¹, Valentina Catania¹², Massimo Filippi^{11,13}, Giulia Mattavelli^{14,15}, Barbara Poletti¹⁶, Vincenzo Silani^{16,17,18}, Raffaele Lodi¹⁹, Maddalena De Matteis¹⁹, Michelangelo Stanzani Maserati¹⁹, Andrea Arighi²⁰, Emanuela Rotondo²⁰, Antonio Tanzilli²¹, Andrea Pace²¹, Federica Garramone²², Carlo Cavaliere²², Matteo Pardini^{23,24}, Cristiano Rizzetto^{23,24}, Sandro Sorbi¹⁰, Roberta Perri⁸, Pietro Tiraboschi⁶, Nicola Canessa^{14,15}, Maria Cotelli⁷, Raffaele Ferri², Sandra Weintraub²⁵, Camillo Marra³, Fabrizio Tagliavini⁶, Eleonora Catricalà^{1,14} and Stefano Francesco Conca^{1,14*}



Ministero della Salute



Scientific IRCCS Network

Italian Ministry of Health

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica

General Directorate for health and Biomedical Research

Home Profiles Research Units Projects Research output

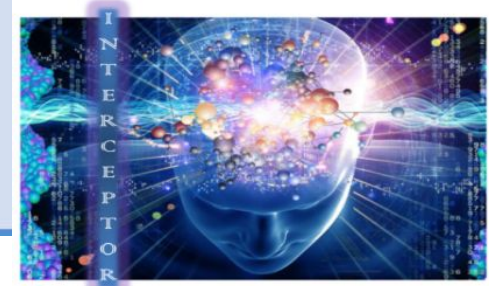
Search...

Quantitative MRI Harmonization to Maximize Clinical Impact: The RIN–Neuroimaging Network

Modified by M
Boccardi.

INTERCEPTOR

Strategic project promoted
by Italian Ministry of Health & Italian Medicines Agency (AIFA)



ON THE EARLY DIAGNOSIS OF THE PRODROMAL STAGE OF ALZHEIMER DISEASE. THE PROGRESSION FROM MILD COGNITIVE IMPAIRMENT (MCI) TO DEMENTIA: THE ROLE OF BIOMARKERS IN THE EARLY INTERCEPTION OF PATIENTS TO WHOM PROVIDE FUTURE DISEASE-MODIFYING DRUGS

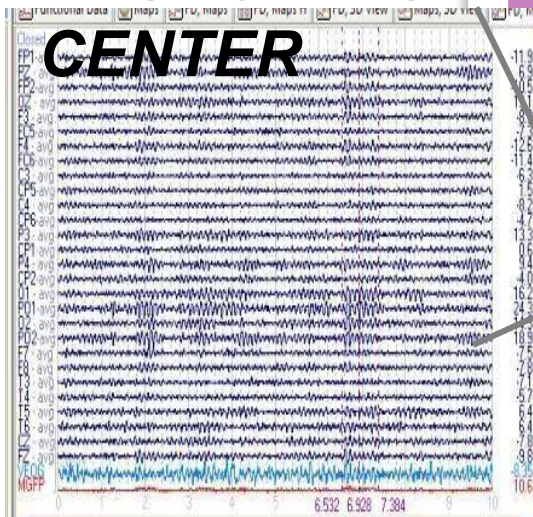
The primary aim of INTERCEPTOR is to identify **a biomarker or a set of biomarkers** able to predict with greatest accuracy, highest risks/costs ratio, lowest invasiveness and best availability on the territorial level, the conversion of diagnosis of MCI to dementia in a 3 years follow-up period.

This in order to initiate as soon as possible all those initiatives to contrast disease progression.

The secondary aim is to define an **optimal organizational model**, both in terms of transferability in clinical practice of diagnostic path defined of the primary objective and the sustainability of costs, to identify patients able to prescription of antimentia drug that now are in the course of experimentation by RCTs.

8 nov 2016
14 nov 2016
23 mar 2017
2 mag 2017
22 mag 2017
10 lug 2017
8 set 2017
20 set 2017
26 set 2017
20 dic 2017
19 gen 2018
8 feb 2018
22 mag 2018
29 mag 2018
30 LUG 2018 !

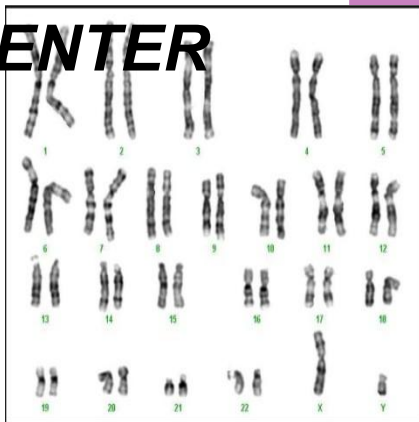
RECRUITING CENTER



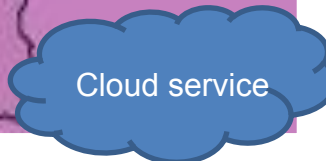
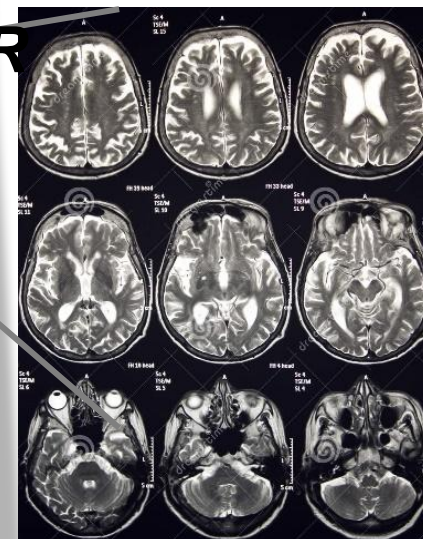
EXPERT CENTER



RECRUITING CENTER



RECRUITING CENTER



The characterisation of subjective cognitive decline



Frank Jessen, Rebecca E Amariglio, Rachel F Buckley, Wiesje M van der Flier, Ying Han, José Luis Molinuevo, Laura Rabin, Dorene M Rentz, Octavio Rodriguez-Gomez, Andrew J Saykin, Sietske A M Sikkens, Colette M Smart, Steffen Wolfsgruber, Michael Wagner

A growing awareness about brain health and Alzheimer's disease in the general population is leading to an increasing number of cognitively unimpaired individuals, who are concerned that they have reduced cognitive function, to approach the medical system for help. The term subjective cognitive decline (SCD) was conceived in 2014 to describe this condition. Epidemiological data provide evidence that the risk for mild cognitive impairment and dementia is increased in individuals with SCD. However, the majority of individuals with SCD will not show progressive cognitive decline. An individually tailored diagnostic process might be reasonable to identify or exclude underlying medical conditions in an individual with SCD who actively seeks medical help. An increasing number of studies are investigating the link between SCD and the very early stages of Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases.

Lancet Neurol 2020

Published Online

January 17, 2020

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30368-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30368-0)

See Online/Comment

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30002-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30002-8)

Deposited

Panel: Features that increase the risk of cognitive decline (SCD plus)

- Subjective decline in memory irrespective of function in other cognitive domains^{5,14}
- Onset of SCD within the past 5 years^{24,25}
- Onset of SCD at 60 years and older⁴
- Concern (worry) associated with SCD^{14,26}
- Persistence of SCD over time^{23,27,28*}
- Seeking of medical help^{6,29*}
- Confirmation of cognitive decline by an observer^{30,31,32}

* Not part of the original SCD plus features.⁴ SCD=subjective cognitive decline.

*“The fourth SCD plus characteristic is the **expression of concerns (worries) associated with SCD**. There is evidence that individuals who express concerns about the perceived decline in cognitive function have an increased risk of developing objective cognitive decline or dementia in the future”.*

*“The second new proposed SCD plus feature is **seeking medical help because of SCD**. This feature is associated with a higher risk of future objective cognitive decline in individuals with SCD than in those with SCD who do not seek medical help.”*

How to design the best organization of services in a scenario of biological diagnosis and possible disease-modifying therapies?



Delphi Sindem

TOPIC 1 The organization of services from case finding to the management of advanced phases

TOPIC 2 Access to the Biological Diagnosis of Alzheimer's Disease

TOPIC 3 Requirements for the administration of disease-modifying drugs

TOPIC 4
The management, case manager and monitoring of the patient with cognitive disorders

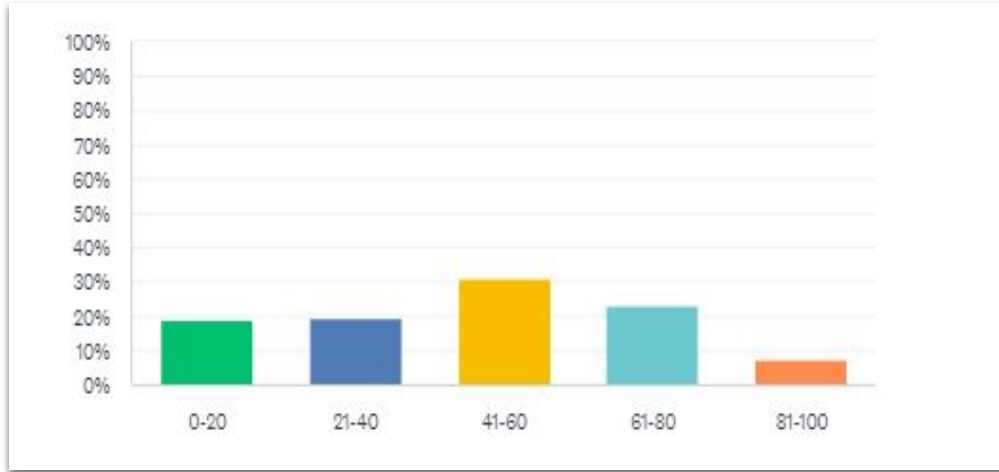
Delphi panelists characteristics

70 panelists: 5 for each SINDEM regional section

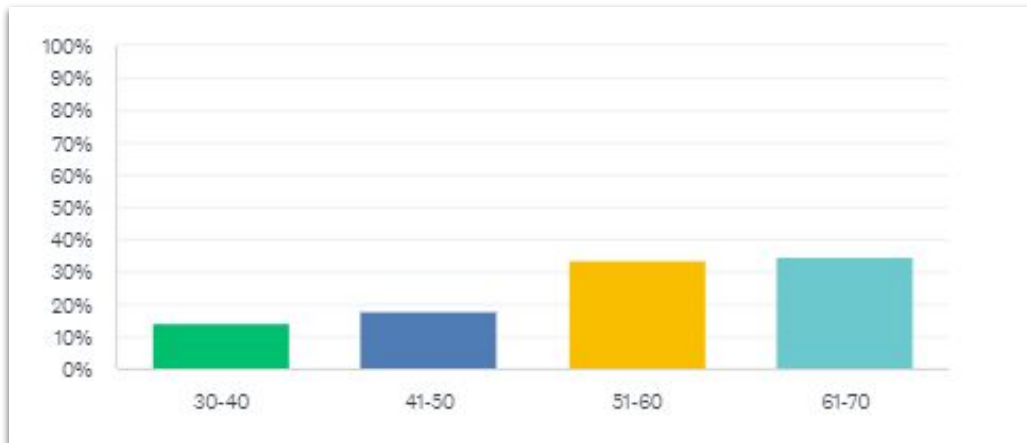
3 subsequent rounds with statements modified between the 1st and 2nd round

56 total answers examined

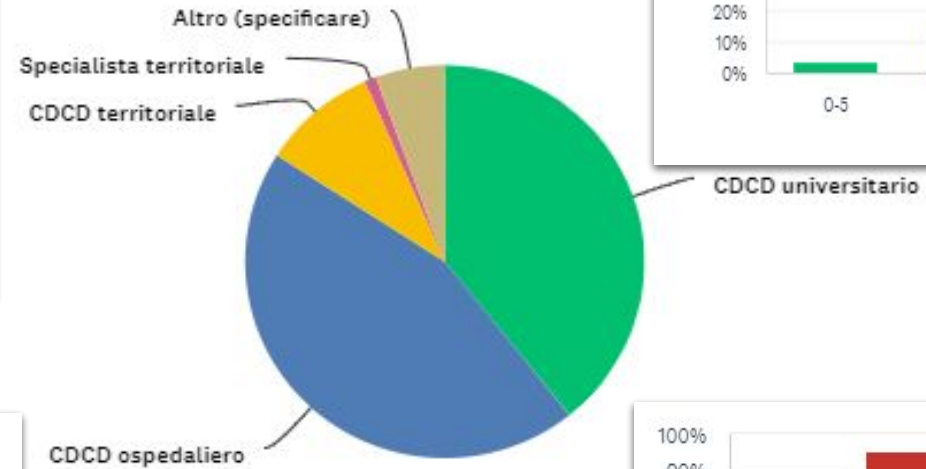
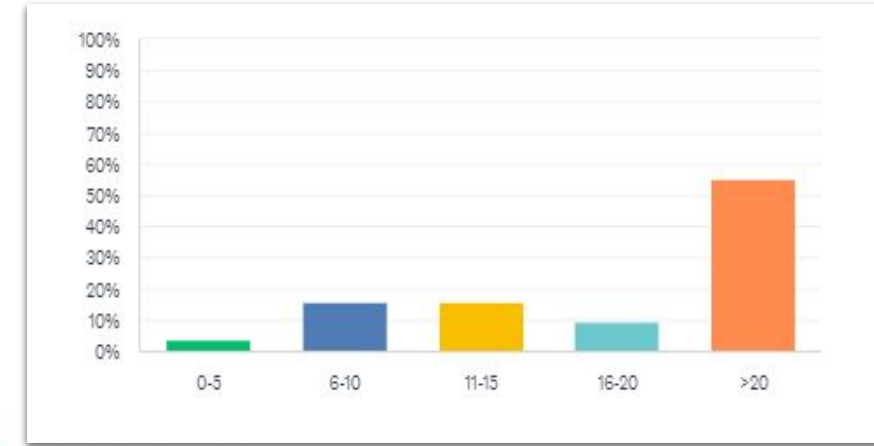
% time dedicated to clinical activity



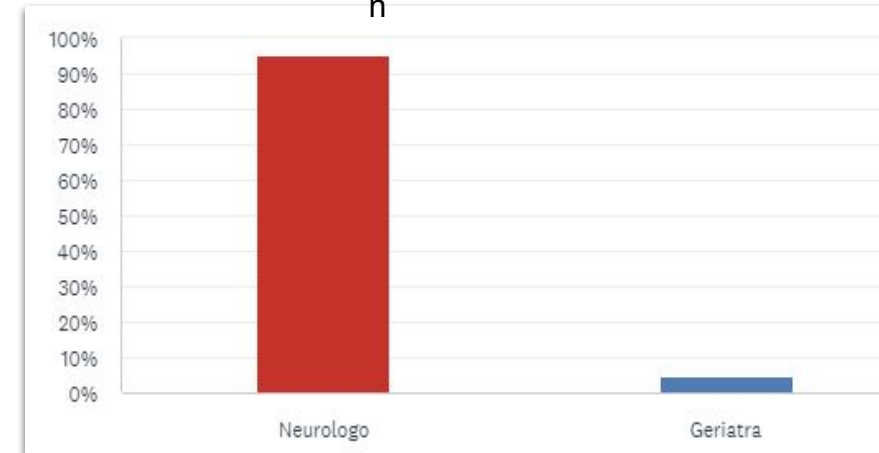
Age



Years of experience in the field of dementia

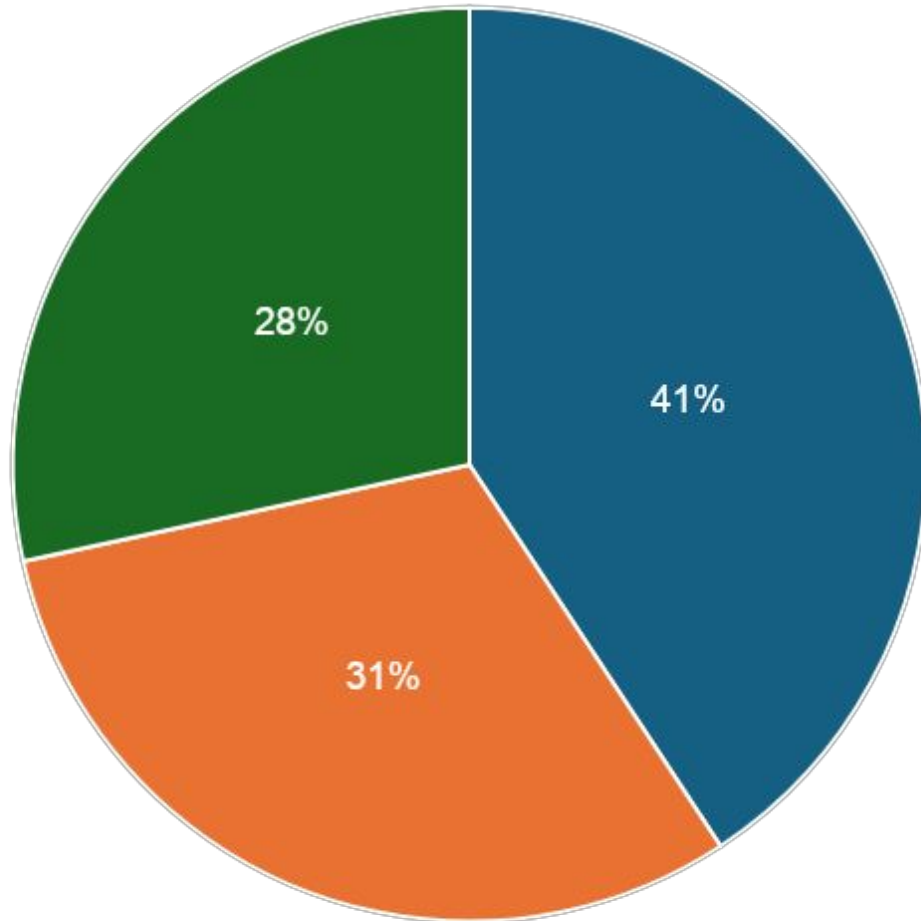


Specialization

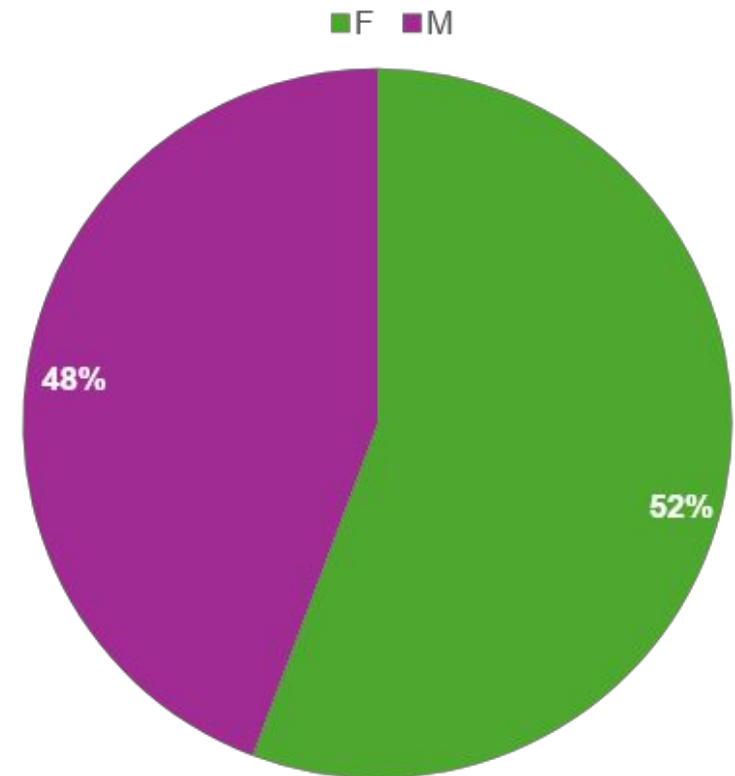


Paneslist geographical distribution

■ Nord ■ Centro ■ Sud

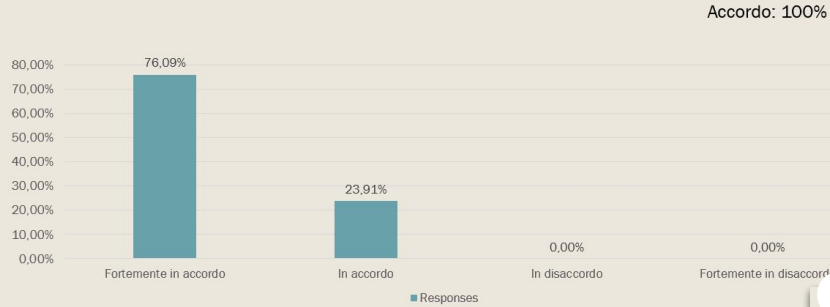


- 46 total responses (2 incomplete)

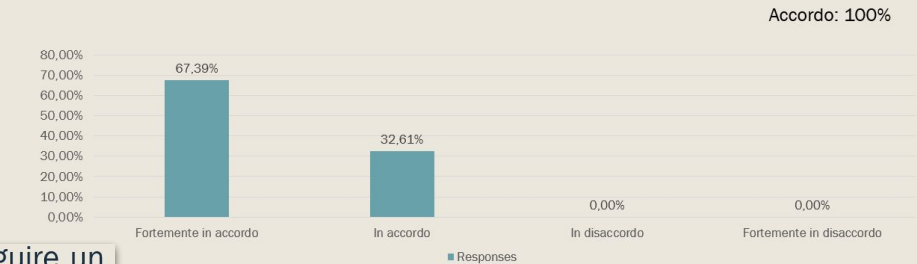


L'organizzazione dei servizi assistenziali dalla diagnosi precoce alla gestione delle fasi avanzate

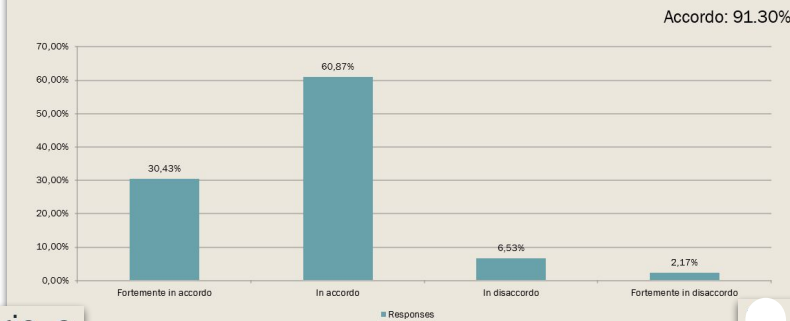
Ogni Regione deve avere un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) sulle demenze conforme alle indicazioni del Tavolo Nazionale Demenze



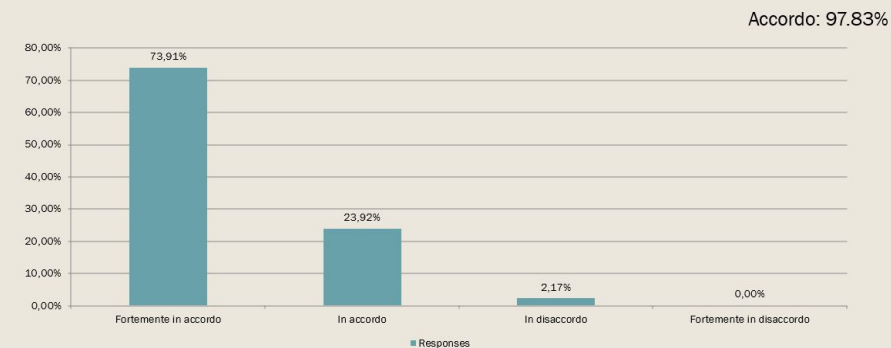
E' auspicabile che il MMG applichi carte del rischio per attuare politiche di prevenzione e intercettare pazienti sospetti.



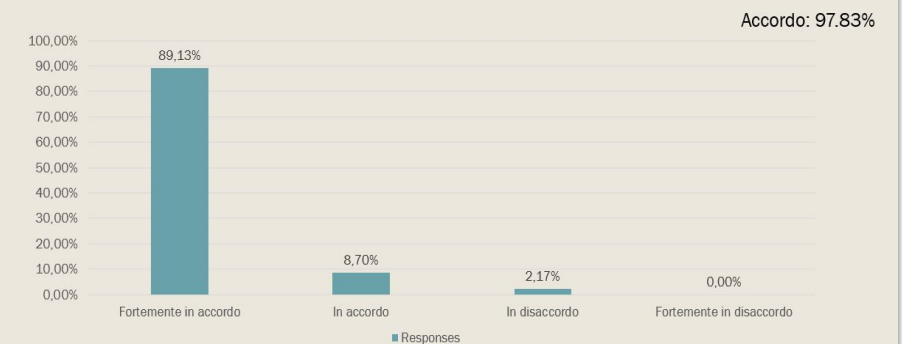
Nel sospetto di deficit cognitivi il MMG deve eseguire un test di screening (es GP-Cog) prima di selezionare i pazienti da inviare al Centro Disturbi Cognitivi e Demenza CDCD.



E' necessario integrare in rete i CDCD del territorio e quelli dell'ospedale in modo da rispondere ad esigenze e fasi diverse della demenza in base alle proprie specificità.



E' necessario integrare in una rete di servizi integrati (specialisti territoriali, centri diurni, ADI, servizi socio-sanitari) le fasi assistenziali extra CDCD per quanto riguarda soprattutto le fasi avanzate e o complesse di malattia sulla base di quanto descritto nei PDTA regionali.

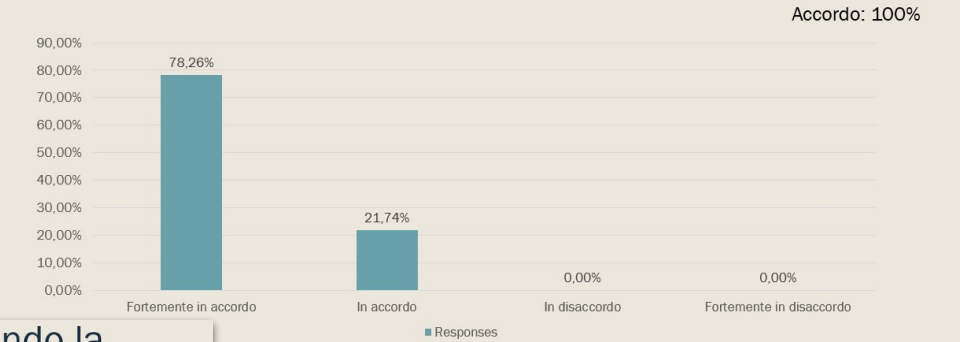


La presa in carico, gli attori e la gestione dei disturbi cognitivi

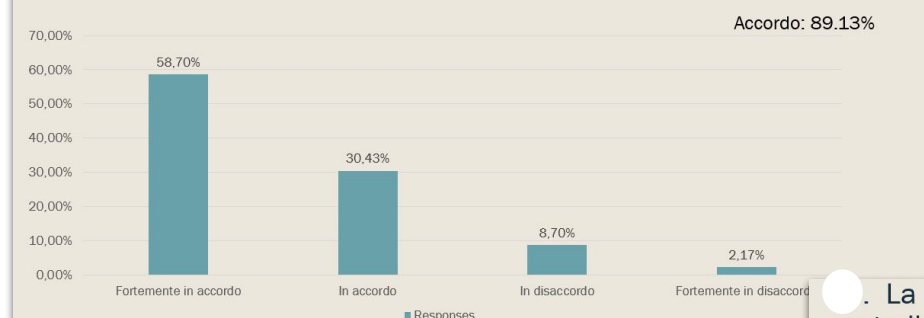
1. I PDTA sono fondamentali per l'organizzazione dell'assistenza sanitaria e sociale alle persone con disturbo neurocognitivo e per una corretta presa in carico.



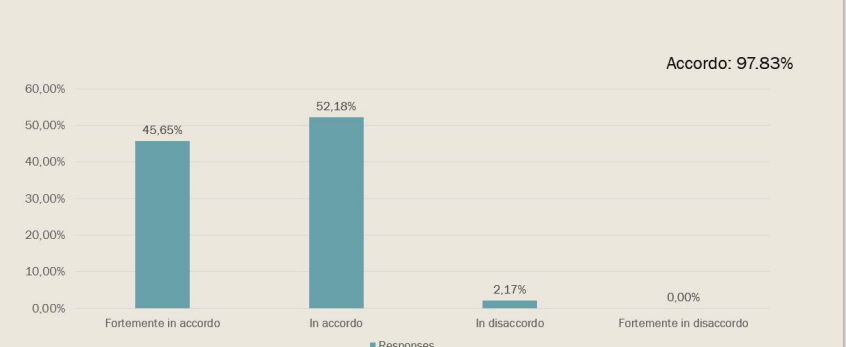
2. La presa in carico del paziente non può essere legata solo al CDCD ma deve essere organizzata a livello territoriale coinvolgendo MMG, neurologia e geriatria territoriale, centri diurni, reti dei caffè Alzheimer, Ospedali di Comunità e RSA.



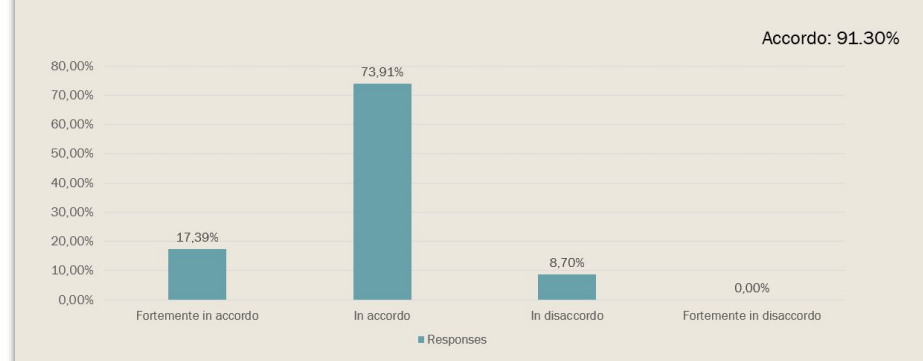
3. La nota 85 può essere abolita garantendo la presa in carico dei pazienti da parte dei CDCD per gli appropriati percorsi diagnostico assistenziali.



4. Le associazioni dei familiari svolgono un ruolo di supporto importante nel percorso socio-assistenziale.

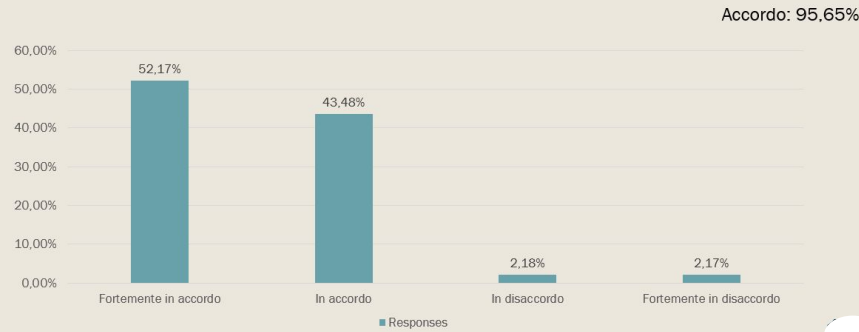


5. La telemedicina deve essere usata nei CDCD nelle visite di controllo, valutazioni cognitive di follow-up, per aggiustamenti terapeutici e per riabilitazione/stimolazione logopedica e cognitiva.

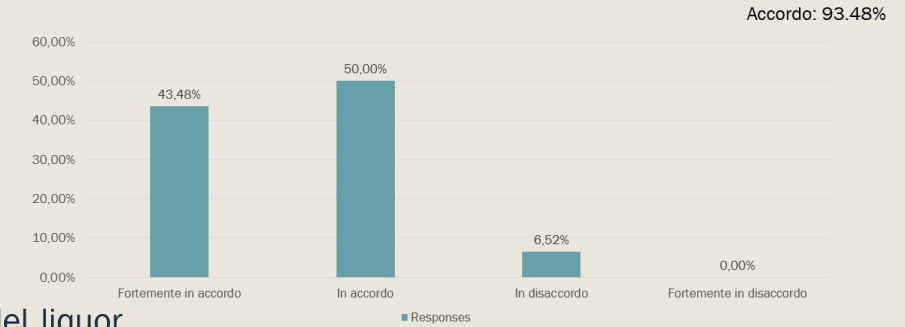


L'accesso alla diagnosi biologica di Malattia di Alzheimer

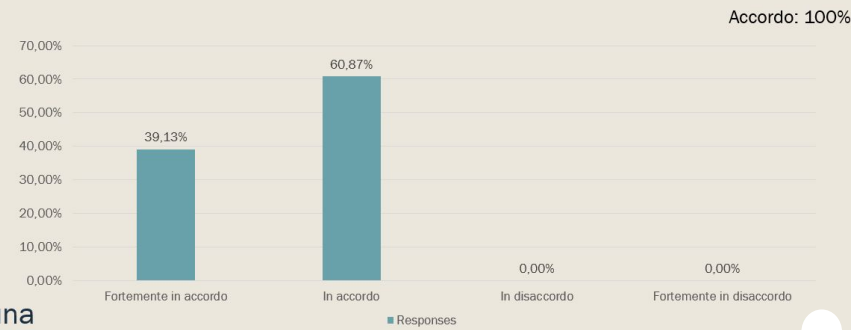
1. L'attuale organizzazione dei CDCD non permette di effettuare la diagnosi biologica di malattia di Alzheimer in modo uniforme in tutto il territorio nazionale.



2. Per permettere a tutti i pazienti di accedere alla diagnosi biologica la rete dei CDCD, sulla base delle loro diverse funzioni, deve essere organizzata a livello distrettuale (modello hub and spoke).



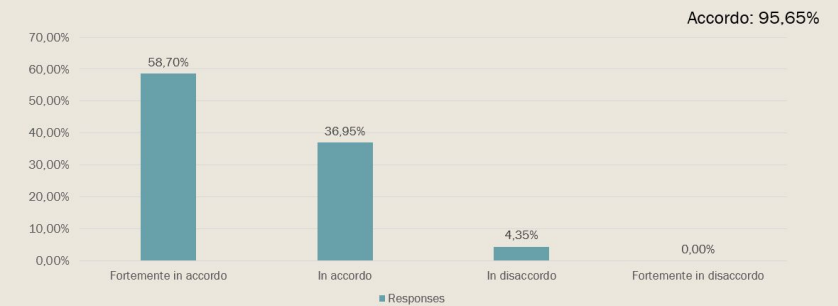
3. Per ottenere una diagnosi biologica l'esame del liquor fornisce informazioni di patologia più specifiche rispetto alla PET con tracciante per amiloide.



4. E' opportuno sottoporre prioritariamente alle indagini per una diagnosi biologica di Malattia di Alzheimer quelle persone per cui sarà proponibile, sulla base dei limiti prescrittivi previsti dall'authority, una terapia disease modifying.

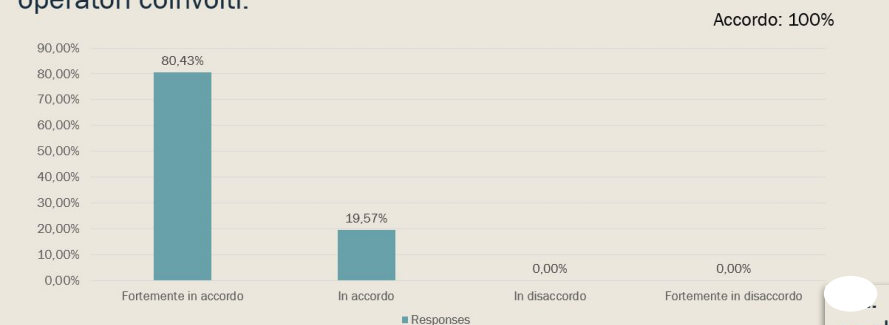


5. L'utilizzo di biomarkers plasmatici è implementabile come indagine preliminare per attuare screening indirizzati a selezionare i soggetti da sottoporre a indagini più invasive o costose per il SSN.

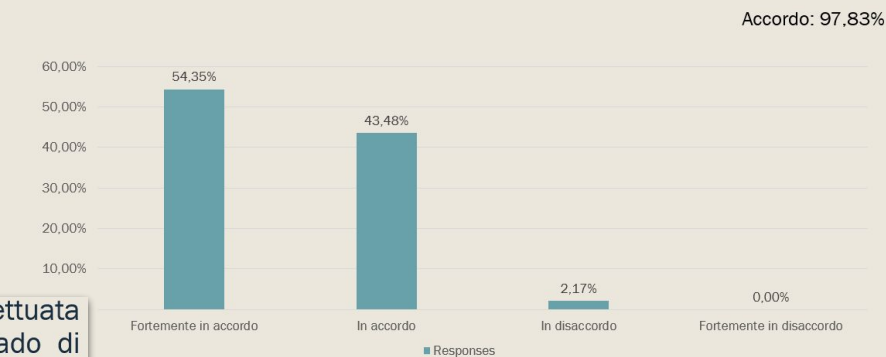


I requisiti per la somministrazione dei farmaci disease modifying

Per potere procedere a un corretta prescrizione, somministrazione e monitoraggio delle terapie DM è necessaria una riorganizzazione e potenziamento dei servizi di Day Hospital/service, di radiologia e una specifica formazione di tutti gli operatori coinvolti.



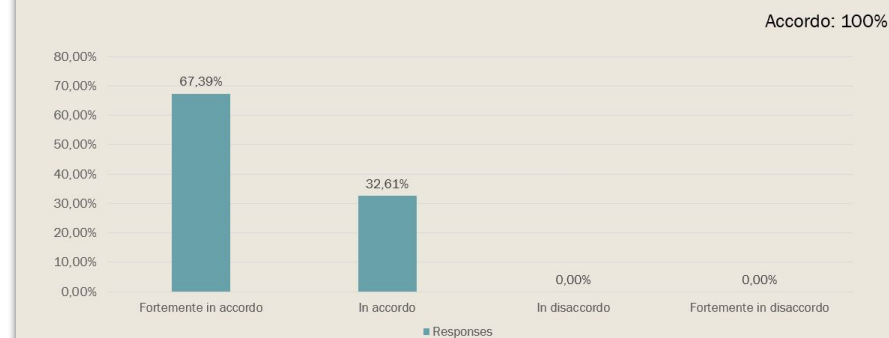
La prescrizione dei farmaci disease modifying deve essere in carico ai CDCD



La somministrazione dei farmaci DM può essere effettuata anche da strutture ospedaliere specializzate purchè in grado di garantire la sicurezza nella somministrazione e il monitoraggio clinico- radiologico.



E' necessario che i CDCD che sono centri di infusione per i farmaci DM siano in grado di eseguire anche il monitoraggio clinico-radiologico.



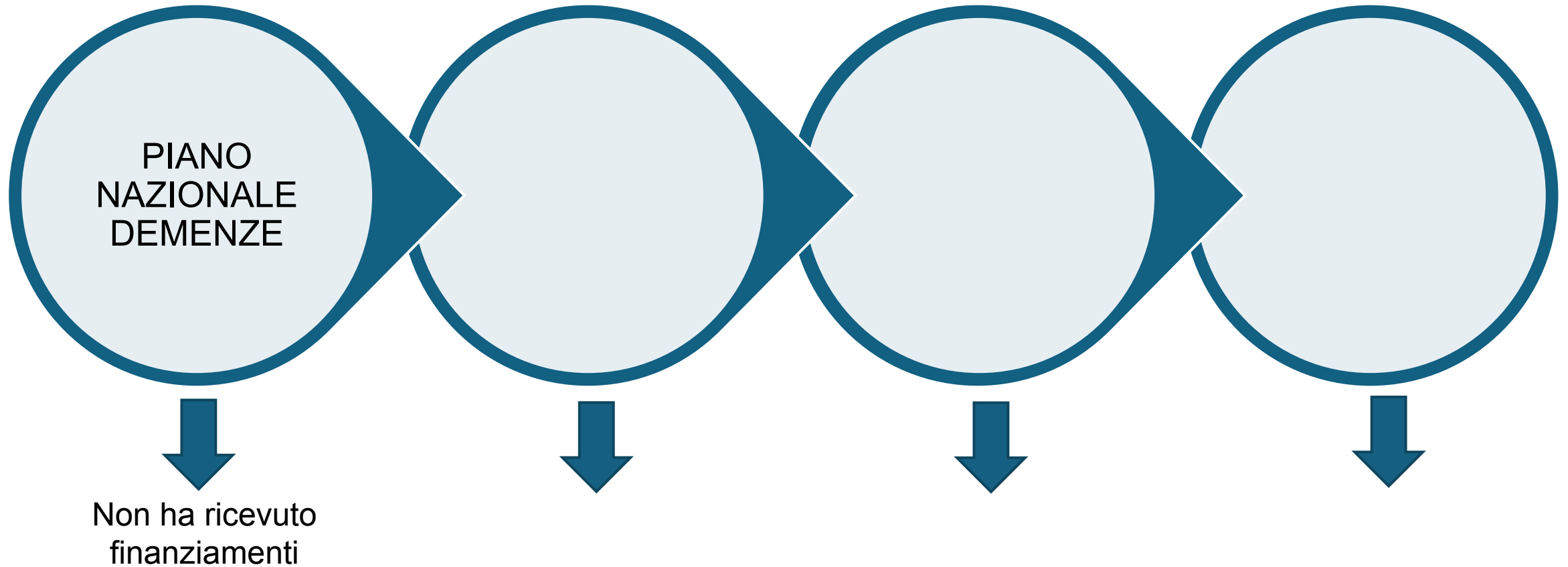
I CDCD che sono centri di infusione devono avere caratteristiche specifiche (possibilità di accesso a PS h 24, agevolato contatto con lo specialista di riferimento).



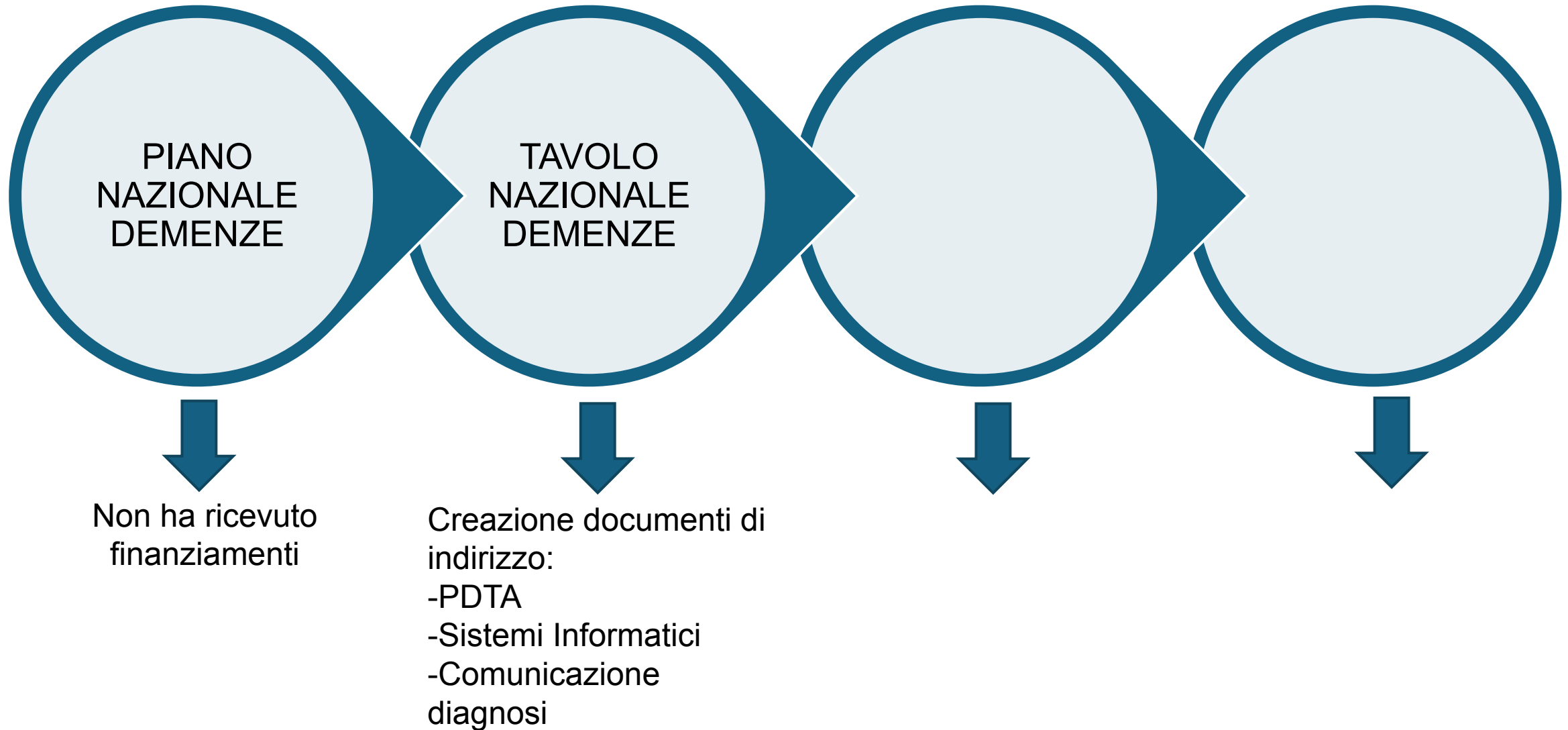
Molto lavoro da fare

- Identificazione dei pazienti in fase prodromica di malattia
- Presa in carico precoce
- Pazienti candidabili a nuove terapie (criteri di inclusione?)
- Identificazione dei centri prescrittori e di presa in carico
- Rete di CDCD
- Definizione di PDTA
- Ruolo dei MMG
- Ruolo delle Associazioni dei pazienti
- Ruolo delle Società Scientifiche
- Ruolo delle Istituzioni

La situazione attuale



La situazione attuale



La situazione attuale



Prevalenza del carico amiloideo negli MCI

	Roberts et al. 2018	Jansen et al. 2022	Rabinovici et al. 2019	INTERCEPTOR
Geografia	Stati Uniti	Nord America, Asia, Europa, Australia	Stati Uniti	Italia
Setting di studio	Pop-based	Clin-based	Clin-based	Clin-based
N° soggetti MCI	179	5405	6905	351
Età media	77.6	71.3	75.0	71.9
Presentazione clinica	n/r	n/r	73% MCI due to AD	aMCI 314 (90%)
Metodo di misurazione	PET	CSF (Ab42) o PET	PET	CSF (Ab42/p-Tau; Ab42/Ab40)
Prevalenza	110/179 (61.5%)	2421/4749 (51%)	3817/6905 (55.3%)	196/323 (55.1%)
Età 60-69	-	CSF 763/1389 (54.9%) PET 179/353 (50.7%)	-	42/78 (53.8%)
Età 70-79	-	CSF 1151/1774 (64.9%) PET 352/557 (58.3%)	-	122/189 (64.5%)
Età 80-89	-	CSF 295/445 (66.3%) PET 155/231 (67.1%)	-	22/32 (68.8%)

Le stime aggiustate relative ai cut-off del CSF per quanto riguarda le anomalie del carico amiloideo erano, in media, più alte del 10% rispetto alle stime basate sulla PET in persone con Mild cognitive impairment (10%; 95% CI, 3%-17%; P = .004).

Prevalenza di omozigosi APOE ε4 negli MCI

	Roberts et al. 2018	Jansen et al. 2022	Tsolaki et al. 2018	Chen et al. 2016	Lanni et al. 2012	Gamarra et al. 2015	Michaud et al. 2017	INTERCEPTOR
Geografia	Stati Uniti	Nord America, Asia, Europa, Australia	Grecia	Cina	Italia	Spagna	Stati Uniti	Italia
N° soggetti	179	3707	574	583	70	124	1415	351
Presentazione clinica	110 Ab+ 69 Ab-	n/r	n/r	n/r	n/r	aMCI (100%)	aMCI (75.9%) naMCI (24.1%)	aMCI 314 (90%)
ε4ε4, n (%)	5 (2.8)	396 (10.7)	9 (1.6)	27 (4.6)	2 (2.9)	20 (16.5)	38 (2.7)	19 (5.8)
Media (%)	6.0							

	Van der Veer et al. 2024	Smailovic et al. 2021
Geografia	Paesi Bassi	Svezia
Setting	Clinico	Clinico
N° soggetti	310	50
ε4ε4, n (%)	92 (30.8)	15 (30.0)
Media (%)	30.4	

→ MCI Aβ+



PROGETTO
INTERCEPTOR