

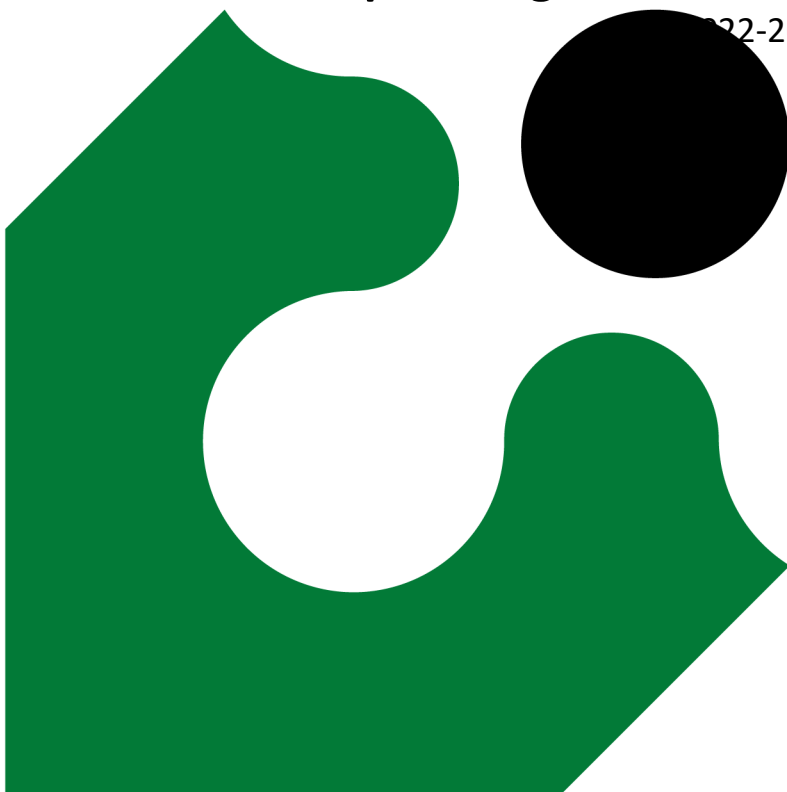
## **La gestione del paziente con malattia di Alzheimer nell'epoca delle terapie disease- modifying**

Percorso integrato di diagnosi, cura ed assistenza, nella possibile imminenza dello scenario correlato ai nuovi farmaci

Dottor Giuseppe Di Fede

### **Corso di formazione manageriale per Dirigenti di Struttura Complessa**

2022-2023





# **Corso di formazione manageriale per Dirigenti di Struttura Complessa**

UNIMI-DSC 2201/BE

Università degli Studi di Milano

## **L'AUTORE**

*Giuseppe Di Fede*, Dirigente Medico SC Neurologia 5 / Neuropatologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta" di Milano, giuseppe.difede@istituto-besta.it

## **IL DOCENTE DI PROGETTO**

*Federico Lega*, Professore Ordinario di Economia Aziendale, Università degli Studi di Milano

## **IL RESPONSABILE DIDATTICO SCIENTIFICO**

*Federico Lega*, Professore Ordinario di Economia Aziendale, Università degli Studi di Milano

Publicazione non in vendita.  
Nessuna riproduzione, traduzione o adattamento  
può essere pubblicata senza citarne la fonte.  
Copyright® PoliS-Lombardia

**PoliS-Lombardia**  
Via Taramelli, 12/F - 20124 Milano  
[www.polis.lombardia.it](http://www.polis.lombardia.it)



## INDICE

INDICE	5
INTRODUZIONE	7
OBIETTIVI STRATEGICI E SPECIFICI DEL PROGETTO	14
DESTINATARI/BENEFICIARI DEL PROGETTO	15
METODOLOGIA ADOTTATA	16
DESCRIZIONE DEL PROGETTO, IMPLEMENTAZIONE DEL PROCESSO, FASI E TEMPISTICHE	17
1.1 Fase “pre-diagnostica”	19
1.2 Fase diagnostica (riorganizzazione delle attività del CDCD)	23
1.3 Fase “terapeutica”	25
1.4 Follow up	28
ANALISI DEI COSTI DI IMPLEMENTAZIONE O REALIZZAZIONE	29
RISULTATI ATTESI	34
CONCLUSIONI	35
BIBLIOGRAFIA	37
SITOGRAFIA	40



## INTRODUZIONE

### Definizione del problema e del contesto

Demenza e malattia di Alzheimer, MCI: definizione e caratteristiche nosografiche, risorse terapeutiche attuali, risorse terapeutiche nuove di possibile imminente introduzione nella pratica clinica e caratteristiche dei nuovi farmaci (essenzialmente anticorpi monoclonali diretti contro la beta-amiloide). Pazienti candidabili al trattamento con i nuovi farmaci

Secondo un famoso rapporto dell'ADI (Alzheimer Disease International), nel 2010 35,6 milioni di persone risultavano affette da una demenza nel mondo - di cui circa il 60%-70% con malattia di Alzheimer (AD) - con stima di aumento del doppio nel 2030, del triplo nel 2050, con 7,7 milioni di nuovi casi all'anno (1 ogni 4 secondi) e con una sopravvivenza media, dopo la diagnosi, di 4-8 anni. La stima dei costi era nel 2010 pari a 604 miliardi di dollari all'anno (circa l'1% del PIL mondiale) con incremento progressivo e continua sfida per i sistemi sanitari.

L'AD è dunque la forma più comune di demenza, ed è causata dall'accumulo intracerebrale di 2 proteine (la beta-amiloide o A $\beta$  e la tau) che determina la progressiva ed irreversibile morte dei neuroni con conseguente perdita di sostanza grigia cerebrale e alterazione delle funzioni cognitive. Questo processo si instaura nell'arco di decenni e solo nella sua ultima fase (quella clinicamente evidente) produce la comparsa di sintomi e segni neurologici caratterizzati da disfunzioni cognitive (prevalentemente a carico della memoria, almeno nella fase clinica d'esordio) irreversibili (Lane CA et al, 2018).

Essendo una malattia con una lunga fase pre-clinica e, successivamente, caratterizzata da una progressiva compromissione cognitiva e comportamentale, che provoca disfunzione nelle interazioni con l'ambiente familiare, professionale e, infine, determina perdita dell'autonomia negli atti della vita quotidiana, l'AD ha un grande impatto sociale con effetti drammatici e destabilizzanti sia per il paziente che per la sua famiglia. Il decorso della patologia compromette nel tempo l'autosufficienza degli individui, condannando chi ne è affetto a dipendere dall'attività di cura e assistenza di terze persone. È stato stimato che circa 3 milioni di cittadini, nel loro compito giornaliero di care giver familiari, siano direttamente o indirettamente coinvolti nell'assistenza dei loro cari, a cui si aggiunge nel 38% dei casi una/un badante per la gestione domiciliare del malato (Pani L et al, 2021). La valutazione del capitale umano coinvolto direttamente o indirettamente nella cura di questi malati deve includere anche la stima del personale sanitario. È stato calcolato che vi siano circa 2000 operatori sanitari impegnati nei Centri per i Disturbi Cognitivi e Demenze (CDCD) a cui si aggiungono gli operatori socio-sanitari, impegnati nei centri diurni e diurni integrati e nelle strutture residenziali distribuiti sul territorio italiano a supportare la famiglia laddove la gestione domiciliare dei malati si riveli insufficiente o non commisurata ai bisogni crescenti.

I meccanismi fisiopatologici alla base dell'AD, come di altre forme di demenza degenerativa, possono insorgere anche oltre 20 anni prima della manifestazione dei principali sintomi. Per questo motivo, il Deterioramento Cognitivo Lieve (Mild Cognitive Impairment, MCI), che in oltre il 50%, dei casi rappresenta una fase di pre-demenza, rappresenta una condizione clinica importante da individuare in modo tempestivo perché potrebbe permettere di agire con interventi rapidi in grado di ritardare il passaggio a demenza delle persone che ne sono affette, che avviene nell'ordine del 10-15% dei casi all'anno (Casagrande M et al, 2022).

Oggi nessuna delle terapie farmacologiche approvate in Italia per l'AD permette di arrestare i processi di danno cerebrale e impedire la progressione dei sintomi. Gli inibitori dell'acetilcolinesterasi (Rivastigmina, Donepezil) e la Memantina sono in grado di apportare dei benefici sulle disfunzioni cognitive dei pazienti solo in modo transitorio e spesso aleatorio, senza incidere in modo sostanziale sul decorso naturale della malattia. Tuttavia sono in corso numerosi studi clinici, di cui alcuni in fase molto avanzata, per individuare nuove terapie per il trattamento dell'AD. Tra questi, gli anticorpi monoclonali (mAb) diretti contro una delle due proteine responsabili dell'AD (l'A $\beta$ ) rappresentano la risorsa farmacologica piú interessante e quella che ha dimostrato, secondo gli ultimi dati derivanti da ad interim analysis dei trials ormai in fase di completamento, efficacia nel contrastare la malattia (Parums DV, 2021). In particolare, nel giugno 2021, sulla base delle prove di efficacia nella rimozione delle placche amiloidi cerebrali fornite dagli studi EMERGE ed ENGAGE, e nonostante la mancanza di prove definitive sul beneficio clinico, la Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti ha concesso l'approvazione accelerata ad Aduhelm® (aducanumab, Biogen Inc., mAb anti-A $\beta$ ) per il trattamento per via endovenosa ogni 4 settimane di pazienti con MCI dovuto a AD e di pazienti con AD lieve (Cummings J et al, 2022). I dati che si otterranno dalla fase post-marketing dello studio saranno fondamentali per determinare se l'approvazione sarà confermata. Il 22 aprile 2022, ritenendo improbabile l'autorizzazione all'immissione in commercio in Europa sulla base dei dati forniti fino a quel momento, la società ha ritirato la domanda di approvazione indirizzata all'Agenzia europea per i medicinali (EMA), ma uno studio di conferma di fase IIIb/IV (studio ENVISION) è stato nel frattempo implementato per stabilire eventualmente, entro la fine del 2026, un legame definitivo tra l'effetto biologico (cioè rimozione dell'amiloide) e miglioramento clinico (<https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/update-phase-4-confirmatorystudy-aduhelmr>), presupposto fondamentale per un uso del farmaco nella pratica clinica. Risultati incoraggianti arrivano anche da un trial di fase III (CLARITY) con lecanemab (mAb diretto contro le protofibrille di A $\beta$ , usato per via endovenosa ad intervalli mensili) e da un trial di fase II (TRAILBLAZER) con donanemab (mAb anti-A $\beta$ , utilizzato per via endovenosa ogni 4 settimane – Eli Lilly and Company), che hanno mostrato un significativo beneficio clinico (Mintun MA et al, 2021; van Dyck CH et al, 2023). Infatti, il 5 luglio 2022 e il 4 agosto, 2022, la FDA ha accettato formalmente di sottoporre a procedimento di revisione accelerata lecanemab e donanemab, rispettivamente, concedendo loro revisioni prioritarie. Il 6 gennaio, 2023, l'agenzia ha approvato lecanemab (Leqembi™) per il trattamento di MCI dovuto a AD e demenza AD lieve, e il 10 gennaio 2023 la società ha presentato la domanda di autorizzazione all'EMA. Una decisione definitiva della FDA su donanemab è invece attesa entro i primi sei mesi del 2023 (Villain R et al, 2023; Filippi M et al, 2023).

Tutto ciò suggerisce che lo scenario in cui questi farmaci siano autorizzati per l'uso nella pratica clinica anche in Italia e siano quindi disponibili per il trattamento dei pazienti con AD lieve o in fase prodromica possa diventare reale nell'immediato futuro. Tale scenario, potenzialmente imminente, impone pertanto riflessioni urgenti per costruire un "ecosistema Alzheimer" costituito da modelli omogenei e integrati di presa in carico che possano garantire coordinamento, continuità, omogeneità ed equità delle cure.



## **Dati epidemiologici salienti, in particolare in relazione a MCI e AD. Impatto economico.**

Il progressivo invecchiamento della popolazione nei Paesi occidentali ed ancor più in quelli in via di sviluppo, sta portando ad un importante incremento delle malattie correlate all'invecchiamento. Tra queste, le demenze rappresentano ormai una vera e propria emergenza socio-sanitaria che richiede interventi programmatici, scelte strategiche e disponibilità di risorse ingenti per far fronte alle crescenti necessità dei pazienti e delle loro famiglie. L'Organizzazione Mondiale della Sanità e Alzheimer's Disease International già 11 anni fa, nel Rapporto "Dementia: a Public Health Priority" redatto nel 2012, hanno dichiarato la demenza e la malattia di Alzheimer una priorità mondiale di salute pubblica, considerato anche l'elevato numero di pazienti non diagnosticati - soprattutto quelli che presentano forme precoci - che rende i dati epidemiologici ad oggi disponibili una sottostima della reale incidenza di questa patologia. Priorità ribadita anche nel 2019 durante il vertice del G20 tenutosi a Okayama e che è stata nuovamente confermata nel G20 di Roma del 2021, in cui i Ministri della Salute riuniti hanno riconosciuto la demenza e la malattia di Alzheimer come una priorità globale di salute pubblica.

Secondo l'Osservatorio Demenze dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), l'Italia è il Paese più longevo d'Europa, con 13,4 milioni di ultrasessantenni, pari al 22% della popolazione, mentre quasi il 17% della popolazione ha superato i 65 anni di età, per un totale di 9,5 milioni. Ne consegue un prevedibile e preoccupante incremento esponenziale delle demenze nei prossimi decenni. Nel 2019 sono stati stimati in Italia oltre 1.000.000 casi di demenza, di cui più di 600.000 pazienti affetti da Alzheimer (corrispondenti a circa il 20% della popolazione ultrasessantenne) e più di 900.000 casi di *Mild Cognitive Impairment* (MCI) (Mazzola M et al, 2019). Tuttavia, tali cifre potrebbero essere sottostimate a causa dell'assenza di un registro nazionale che censisca i soggetti malati di demenza e quindi di AD. Secondo un rapporto tratto da *Dementia in Europe Yearbook 2019*, le persone con demenza nel 2018 in Italia erano già pari a 1,3 milioni con una previsione di aumento entro il 2025 fino a 1,5 milioni, di cui 0.7-1.1 milioni saranno casi di AD. Per quanto riguarda gli MCI, uno studio del 2008 aveva stimato un numero pari a 1.081.958 casi in Italia, dei quali 551.799 con MCI amnesico (la forma che più frequentemente può evolvere verso un AD conclamato) (Ravaglia G et al, 2008). Studi più recenti valutano in un numero variabile da 663.530 a 1.478.953 gli MCI nel nostro paese e stimano la prevalenza dei casi in fase preclinica di AD (*preclinical AD*) in un range compreso tra 12% degli individui con età pari a 50-54 anni e 24% di persone con età tra 75 e 79 anni (Gustavsson A et al, 2023).

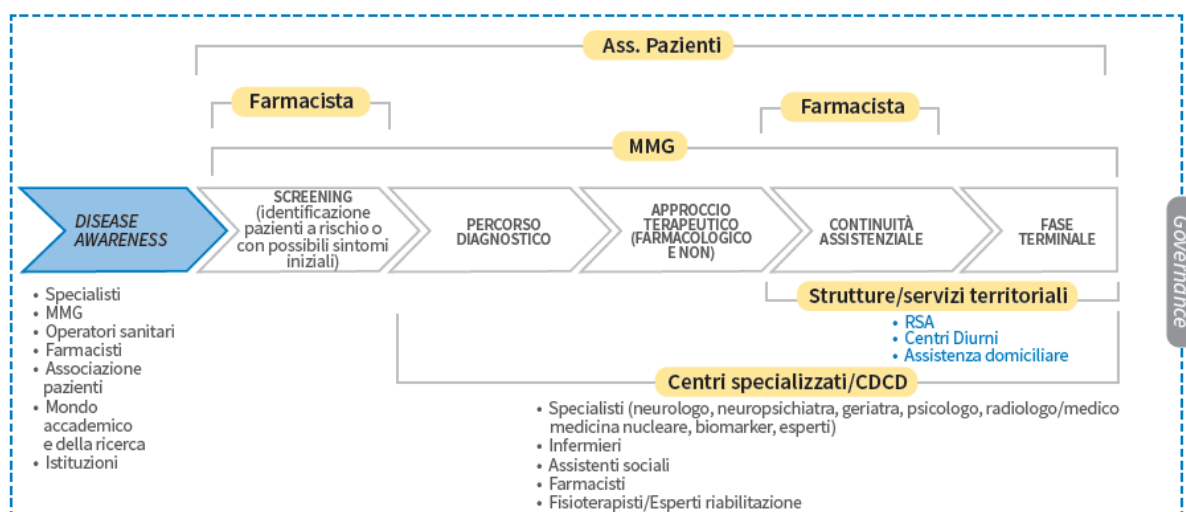
Per quanto riguarda la Lombardia, nel 2009 i pazienti affetti da una qualche forma di demenza erano stati valutati in circa 80000 (il 13% della quota nazionale), la maggior parte dei quali con demenza di Alzheimer (<http://www.lombardiasociale.it/wp-content/uploads/2013/12/Rapporto-Alzheimer.pdf>; Alzheimer Italia, "Lombardia: censimento dei servizi e delle strutture", 2009). Nel 2015, il numero di casi di AD in Lombardia era pari a 68000, secondo uno studio promosso da "Osservatorio MPI Confartigianato Lombardia". Considerando un'incidenza a livello regionale di 6,9 casi ogni 1.000 persone, nel 2013 si stimava che i casi diagnosticati in provincia di Milano erano 21.000, in provincia di Brescia 9.000, in provincia di Bergamo 8.000, in provincia di Varese 6.000, in provincia di Monza e Brianza 6.000, in provincia di Como 4.000, in provincia di Pavia 4.000, in provincia di Mantova 3.000, in provincia di Cremona 2.000, in provincia di Lecco 2.000, in provincia di Lodi 2.000 e in provincia di Sondrio 1.000.

L'AD ha un forte impatto sulle risorse del sistema sanitario nazionale (SSN) in termini di personale medico e socio-sanitario al servizio dei 579 CDCD presenti sul territorio nazionale, di spese legate agli accessi ai CDCD e alle eventuali ospedalizzazioni, di costi legati ai farmaci specifici per l'AD (nota 85 Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA), alle visite, agli ausili e ai servizi socio-sanitari. In Italia si stima un costo della malattia di Alzheimer di circa 15,6 miliardi di euro (Deloitte, Barometro Alzheimer, 2022). Tuttavia, una ricerca del Censis, effettuata in collaborazione con l'Associazione Italiana malattia di Alzheimer nel 2016, aveva stimato che il costo medio annuo per paziente, comprensivo dei costi diretti e indiretti sia familiari sia a carico del SSN e della collettività, fosse pari a 70.587 euro, cifra che moltiplicata per la quota attuale di malati si traduce in oltre 42 miliardi di euro (Pani L et al, 2021). Queste difformità nelle stime riportate dalle diverse fonti riflettono la difficoltà di censire la popolazione interessata dalla malattia (sicuramente sottostimata) e quantificare le risorse impegnate nell'assistenza ai pazienti (questo vale sia per i costi diretti che indiretti).

### Limiti dell'attuale assetto organizzativo, con particolare riferimento a quello regionale lombardo e criticità correlate allo scenario indotto dall'uso dei nuovi farmaci

*Necessità di diagnosi precoce ed accurata, importanza delle indagini sui biomarcatori per conferma eziologica, modalità di trattamento coi nuovi farmaci e sistemi di monitoraggio di efficacia del trattamento e di gestione degli effetti collaterali. Gestione dei pazienti non candidati al trattamento.*

Figura 1 - Disease pathway per la malattia di Alzheimer (da Pani L et al, 2021)



*Assetto attuale dei CDCD. Iter diagnostico, presa in carico, intercettazione dei casi in fase d'esordio o precoce di malattia.*

Il contesto attuale di gestione dei pazienti con declino cognitivo (Figura 1) è caratterizzato da alcuni fattori critici che potrebbero rendere difficoltosa l'implementazione delle nuove terapie (Figura 2). Tra questi fattori, quelli che potrebbero avere un impatto più rilevante sul percorso dei pazienti candidati al trattamento con i nuovi farmaci per l'AD sono:

## La gestione del paziente con malattia di Alzheimer nell'epoca delle terapie disease-modifying

- Tempi lunghi dell'iter diagnostico
- Disomogeneità territoriali organizzative ed insufficiente coordinamento tra i CDCD
- L'inadeguato impianto organizzativo da dedicare alla somministrazione dei farmaci e alla gestione degli eventi avversi
- Ritardo nell'implementazione della gestione multidisciplinare del paziente con demenza
- Insufficiente coinvolgimento dei servizi territoriali

**Tempi lunghi dell'iter diagnostico.** Allo stato attuale l'iter diagnostico è "disegnato" più per la diagnosi della fase conclamata di malattia che non delle fasi prodromica e preclinica, le quali rappresentano le finestre temporali più adeguate al trattamento. La diagnosi precoce assicura dunque la possibilità di una presa in carico tempestiva e quindi un potenziale ritardo della progressione di malattia con conseguente ottimizzazione delle risorse sanitarie.

**Importanza dei biomarcatori.** I criteri del *National Institute on Aging Alzheimer's Association* (NIA-AA) e dell'*International Working Group* (IWG) raccomandano il loro uso solo per scopi di ricerca, e, per definire meglio la diagnosi in pazienti con probabile AD, con esordio precoce o con presentazione atipica o nei trial clinici per selezionare la popolazione da includere nello studio. Recentemente, per cercare di definire in modo semplice e riproducibile la diagnosi di demenza o MCI con i biomarcatori è stato sviluppato il sistema ATN dove, questi ultimi, sono stati classificati in 3 categorie in base a quale processo pato-fisiologico si vuole caratterizzare (A: deposizione di beta amiloide, T: deposizione di tau, N: neurodegenerazione). Negli ultimi criteri NIA AA del 2018 è stato indicato che questa classificazione (ATN) può essere utilizzata solo per effettuare le diagnosi nel *framework* della ricerca, ma non nella pratica clinica corrente. Tuttavia, l'uso di farmaci *disease-modifying* richiede il ricorso sistematico all'analisi dei biomarcatori - e di conseguenza presuppone il supporto di un impianto organizzativo che consenta di superare l'orientamento 'discrezionale' e disomogeneo con cui vengono attualmente analizzati nel contesto clinico i biomarcatori per le demenze - per arrivare il più precocemente possibile ad una diagnosi 'biologica' di AD ed individuare i pazienti che possono beneficiare del trattamento entro e non oltre la finestra temporale di efficacia, che coincide con le fasi più precoci di malattia (MCI, *pre-MCI*, *prodromal AD*).

**Disomogeneità territoriali organizzative ed insufficiente coordinamento tra i CDCD.** La presenza di disomogeneità territoriali organizzative alla base del percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale del paziente con AD e l'insufficiente coordinamento tra i CDCD sparsi sul territorio rappresentano elementi permeanti l'attuale assetto dei diversi Servizi Sanitari Regionali (SSR), incluso quello lombardo. Questa disomogeneità genera frammentazione delle attività clinico-assistenziali, doppioni organizzativi, sprechi economici e ritardi nella corretta presa in carico dei pazienti. Tra le cause di questo fenomeno, è sicuramente da annoverare l'insufficiente livello di digitalizzazione del SSN nell'ambito delle demenze. Nello stesso testo del PND viene sottolineato come nonostante la presenza di numerosi flussi informativi, non esista un sistema informativo integrato dedicato specificamente alle demenze e/o non venga sfruttato a pieno il patrimonio informativo esistente, spesso però frammentario e poco supportivo dell'attività clinica.

**Inadeguato impianto organizzativo da dedicare alla somministrazione dei farmaci e/o alla gestione degli eventi avversi.** In passato, l'introduzione nella pratica clinica dei farmaci attualmente in uso per

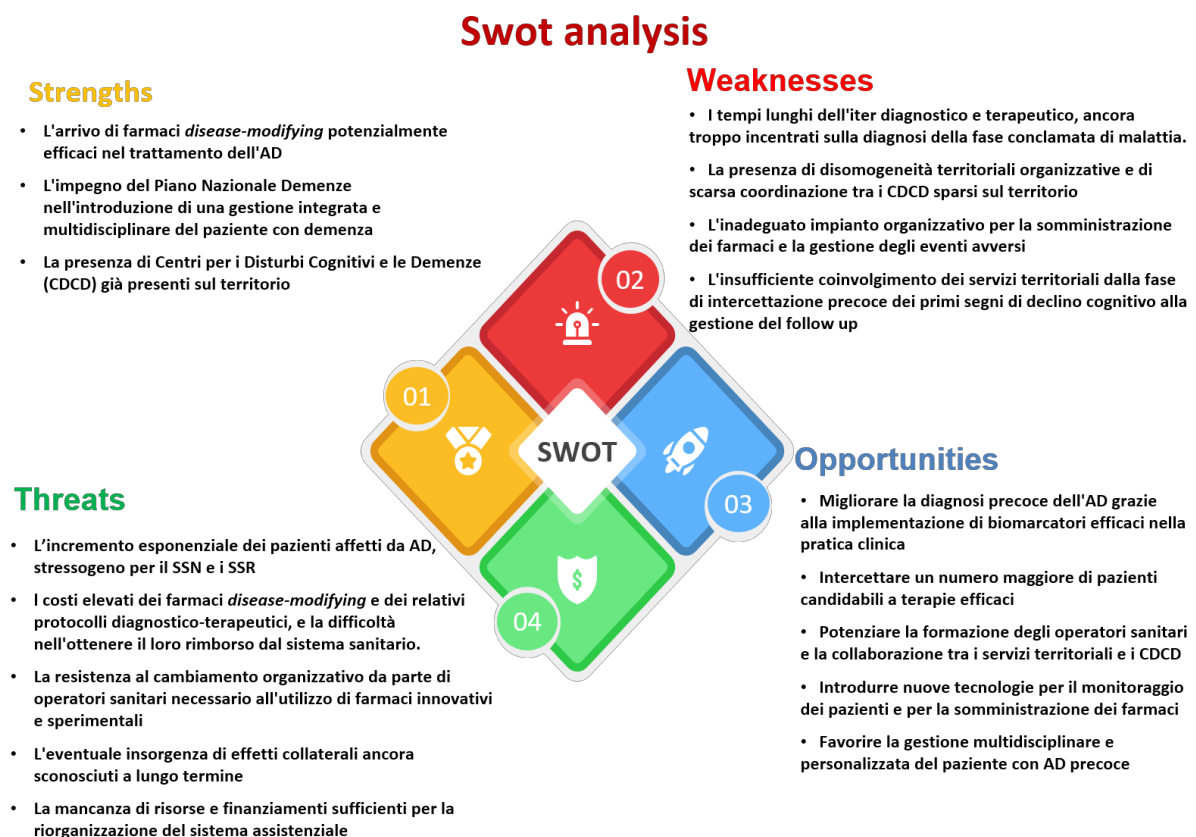
l'AD ha reso necessaria una revisione radicale dei servizi sanitari dedicati alle demenze, con la creazione dei Centri UVA, la definizione di modalità prescrittive *ad hoc* quali l'obbligo di prescrizione attraverso piano terapeutico da parte dello specialista (Neurologo, Geriatra) ed altre modifiche che hanno avuto un impatto elevato sulla presa in carico delle persone affette da demenza e sull'attività clinica dei professionisti impegnati nella gestione dei pazienti con declino cognitivo, delineando un percorso clinico-assistenziale che è tuttora in vigore, pur con variazioni che nel corso del tempo sono state apportate senza tuttavia alterare in modo sostanziale l'impalcatura generale dell'impianto clinico-assistenziale. L'intenzione di andare oltre questo assetto è stata espressa formalmente il 30 ottobre 2014 dalla Conferenza Unificata l'accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome mediante l'approvazione del "*Piano Nazionale Demenze (PND) - Strategie per la promozione ed il miglioramento della qualità e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel settore delle demenze*", documento formulato dal Ministero della Salute, in collaborazione con le Regioni, l'Istituto Superiore di Sanità e tre Associazioni pazienti nazionali. Tuttavia, solo alcune regioni hanno intrapreso il percorso di recepimento e/o implementazione del PND e definito progettualità per la riprogrammazione dei Servizi, includendo nelle delibere e negli atti normativi regionali anche indicazioni sui Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) da implementare a livello locale, di fatto creando una cristallizzazione dell'impianto organizzativo dei sistemi socio-sanitari regionali che tuttora rimane in ritardo rispetto alla possibile autorizzazione all'uso di farmaci *disease-modifying* per l'AD e più in generale per le demenze.

In questo momento storico, nell'imminenza dell'approvazione da parte degli enti regolatori di farmaci *disease-modifying* per l'AD, è necessaria un'ulteriore revisione dell'assetto organizzativo che tenga conto del nuovo approccio alla cura della malattia. Tale approccio, dopo aver individuato in modo accurato e tempestivo – attraverso protocolli diagnostici snelli e mirati all'intercettazione precoce della malattia - i pazienti candidati al trattamento, deve poter assicurare la corretta somministrazione dei farmaci nella finestra temporale in cui essi sono efficaci, secondo modalità adeguate alle loro caratteristiche (es: fleboclisi periodiche in Day Service per gli anticorpi monoclonali) e l'adeguato monitoraggio dell'efficacia e degli effetti collaterali del trattamento farmacologico, eventualmente attraverso l'implementazione nei CDCD di un impianto funzionale simile a quello utilizzato ad esempio con successo per le immunoterapie in ambito oncologico.

**Ritardo nell'implementazione della gestione multidisciplinare del paziente con demenza.** Auspicata dal PND, la gestione multidisciplinare delle persone affette da demenza non è ancora adottata in modo efficace e sistematico dalla maggior parte degli SSR (compreso quello lombardo). Geriatra e neurologo rappresentano quasi sempre figure che si sovrappongono più che coordinate, e finiscono con lo svolgere funzioni eguali prive della necessaria integrazione che possa massimizzarne l'efficacia all'interno del percorso clinico-assistenziale. Mancano o sono poco e male utilizzate altre figure professionali, come quella dello psicologo (in aggiunta al neuropsicologo) che sia presente lungo tutto il percorso assistenziale, dalla comunicazione della diagnosi alle fasi più avanzate del follow up. Neuroradiologo, genetista, biologo – possibilmente esperto di biomarcatori – case manager ed altre figure professionali rappresentano nello scenario attuale attori che si muovono in modo non coordinato e poco efficiente mentre dovrebbero integrarsi in teams multidisciplinari ed essere coinvolti nelle diverse fasi del lungo *disease pathway* per le demenze.

**Insufficiente coinvolgimento dei servizi territoriali.** La partecipazione dei servizi territoriali alla gestione del paziente con AD è tuttora un punto critico nell'organizzazione dei servizi assistenziali dedicati alle demenze. Nell'ottica dell'introduzione dei nuovi farmaci per il trattamento dell'AD, due fasi risultano particolarmente delicate e ad oggi costituiscono degli *unmet needs*: la fase di intercettazione precoce dei primi sintomi/segni di declino cognitivo e la gestione del *follow up*. Il primo punto è indispensabile per ridurre i tempi di diagnosi e individuare i pazienti candidati alle nuove terapie per l'AD. Il secondo punto - fondamentale per tutte le forme di demenza – andrebbe potenziato ed integrato con *steps* specifici relativi ad alcuni aspetti legati alla gestione dei pazienti post-trattamento.

Figura 2 - SWOT Analysis



## **OBIETTIVI STRATEGICI E SPECIFICI DEL PROGETTO**

Definizione dell'obiettivo strategico e degli obiettivi secondari:

### **Obiettivo strategico**

L'obiettivo strategico di questo progetto è quello di proporre una gestione integrata del paziente candidato alla terapia con i nuovi farmaci per la malattia di Alzheimer che, agendo su alcuni punti nodali del percorso assistenziale, possa facilitare l'implementazione dei nuovi trattamenti farmacologici nella realtà sanitaria regionale.

### **Obiettivi specifici**

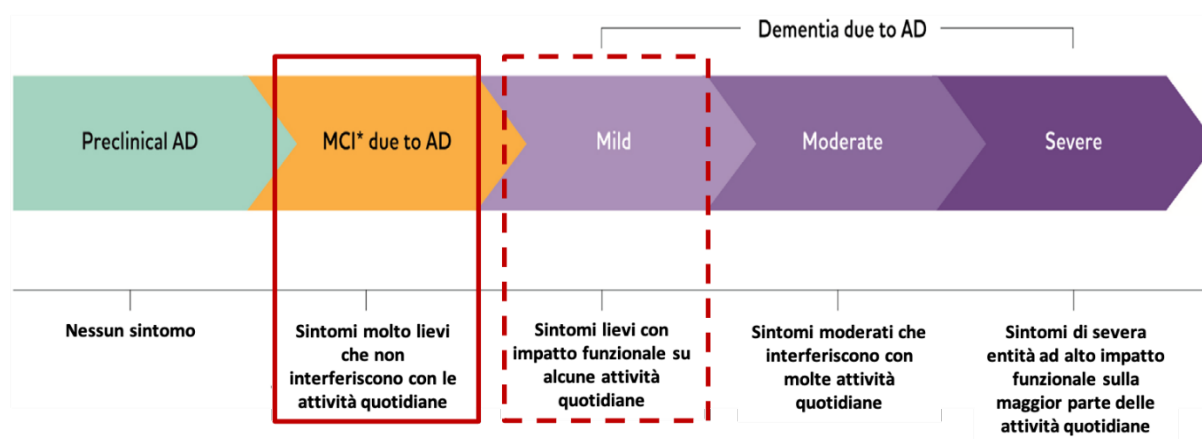
- Potenziamento dell'individuazione dei pazienti con AD in fase lieve/iniziale (*MCI, Mild AD*) sul territorio
- Accorciamento dei tempi "diagnostici" dalla fase di "intercettazione" del paziente sul territorio all'avvio della fase terapeutica
- Coordinamento ed integrazione tra le strutture territoriali e i CDCD nella gestione del paziente con AD in tutte le fasi evolutive della malattia
- Riduzione della disomogeneità nell'approccio diagnostico e terapeutico dei CDCD
- Riorganizzazione delle attività e competenze dei CDCD regionali secondo una "logica" basata su livelli multipli di complessità

## DESTINATARI/BENEFICIARI DEL PROGETTO

### Destinatari

Principalmente pazienti con *Mild Cognitive Impairment* (MCI) o *prodromal AD* afferenti ai CDCD della Lombardia. Eventualmente anche pazienti con AD lieve se l'uso dei farmaci *disease-modifying* verrà esteso a tale categoria (Figura 3).

Figura 3 - Destinatari del progetto



Fonte: immagine modificata da "2020 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement. 2020"

Il rettangolo rosso a linea continua identifica i destinatari previsti sulla base delle indicazioni più probabili del trattamento con i farmaci *disease-modifying* per l'AD, vale a dire gli MCI. Il rettangolo rosso tratteggiato indica un'eventuale ulteriore categoria di pazienti, quelli con AD lieve (*Mild AD*) che potrebbero beneficiare della riorganizzazione dei CDCD qualora le autorità regolatorie decidessero di estendere l'uso in pratica clinica dei nuovi farmaci ai casi con forme di declino cognitivo di tipo alzheimeriano che si configurano come demenza di lieve entità (fase successiva a quella di MCI).

### Beneficiari

Pazienti con AD in tutte le fasi di malattia, *care givers*, operatori sanitari e socio-sanitari coinvolti nel percorso assistenziale, centri di riferimento regionali per le demenze.

## METODOLOGIA ADOTTATA

### Strumenti di analisi dello scenario attuale

L'analisi dello scenario clinico-assistenziale attuale per l'AD sul territorio regionale è stata condotta utilizzando un algoritmo basato su studi precedenti inerenti la prevalenza dei casi di MCI e AD conclamata in diverse popolazioni, la percentuale dei casi di MCI afferenti a centri di riferimento per le demenze, la frazione dei casi di MCI in cui mediamente è riconosciuto come substrato biologico una malattia di Alzheimer, la presunta frazione di pazienti potenzialmente "candidabili" alle terapie *disease-modifying* per l'AD (Deloitte, Barometro Alzheimer, 2022; Bacigalupo I et al, 2018; Chiari A et al, 2021; AIMA/CENSIS report, 2016; Mayer F et al, 2018; Hebert LE et al, 2003; Epelbaum S et al 2019; Jansen WJ et al 2015) e tenendo conto del censimento ISTAT sulla popolazione italiana e lombarda del 2020. Per quanto riguarda le stime sui tempi d'attesa medi per la diagnosi di MCI con substrato biologico di tipo "alzheimeriano", sull'assetto organizzativo e le attività attuali dei CDCD e sul percorso diagnostico nello scenario attuale ci si è avvalsi dei risultati di *surveys* condotte sul territorio nazionale e report focalizzati sugli aspetti più rilevanti relativi alla gestione del paziente con demenza, ed in particolare di quello con AD (Pani L et al, 2021; Deloitte, Barometro Alzheimer, 2022; Centre for Economics and Business Research, 2022; AIMA e Fondazione Censis, 2016; ADI, 2011; Dementia in Europe Yearbook, 2019, CENSIS, ISS).

### Stime dei costi di trattamento dei pazienti con le nuove terapie e calcolo dell'annual per patient value

L'analisi è stata condotta stimando i valori di *QALY* (*quality-adjusted life year*), *WTP* (*willingness-to-pay*) *threshold* e *cost offsets* per Lecanemab [uno dei farmaci recentemente approvati dalla *Federal Drug Administration* (FDA) negli stati Uniti per il trattamento della malattia di Alzheimer], e i costi assistenziali (diretti e indiretti) per i pazienti affetti da AD, sulla base di dati estrapolati da *papers* e reports di recente pubblicazione (Eshkoo SA et al 2015; Kansal AR et al 2018; Tahami Monfared AA et al 2022; report del *Centre for Economics and Business Research*; report di Associazione Italiana per la malattia di Alzheimer (AIMA) e Fondazione Censis, riportato da *Quotidianosanità*; report di ELISAI).

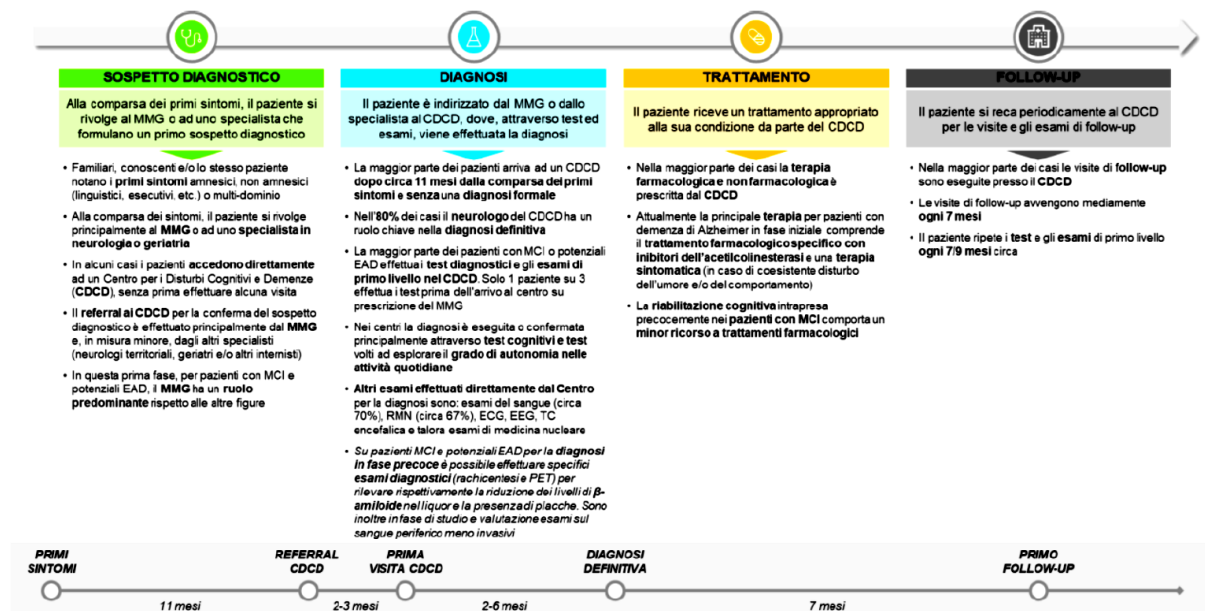


## DESCRIZIONE DEL PROGETTO, IMPLEMENTAZIONE DEL PROCESSO, FASI E TEMPISTICHE

Definizione delle "aree target" per le modifiche/variazioni proposte nel progetto:

- Fase "pre-diagnostica": ad es: coinvolgimento dei servizi territoriali nell'intercettazione precoce della malattia; incremento/miglioramento dell'informazione sulle fasi precoci di malattia per pazienti, care givers, MMG, specialisti etc...).
- Fase diagnostica: uniformità dei protocolli diagnostici, organizzazione multidisciplinare dei teams professionali che si fanno carico dell'iter diagnostico (es: supporto psicologico per paziente e care giver sin dalla fase diagnostica), implementazione sistematica dell'analisi dei biomarcatori, rimodulazione della dotazione tecnologica (risonanza magnetica e/o altri mezzi diagnostici, piattaforma informatica) da utilizzare per la diagnosi precoce.
- Fase "terapeutica": rimodulazione degli spazi di degenza (previsione di trattamento in regime di DH o MAC); formazione del personale coinvolto nei protocolli terapeutici; gestione degli eventi avversi.
- Follow up: riorganizzazione della fase assistenziale post-trattamento (azioni/modifiche da proporre ai servizi territoriali sanitari e socio-sanitari: telemedicina)

Figura 4 - Percorso attuale del paziente affetto da AD, e in particolare affette da Mild Cognitive Impairment e Mild AD, che potrebbero beneficiare di nuovi possibili trattamenti per le forme precoci di Alzheimer



Fonte: Deloitte. Barometro Alzheimer: riflessioni sul futuro della diagnosi e del trattamento della malattia di Alzheimer, febbraio 2022

La Figura 4 riassume le 4 fasi del percorso clinico-assistenziale attuale e riporta anche i tempi che nello scenario attuale sono necessari nelle diverse fasi, come rilevato da uno studio di IQVIA del 2020. I tempi espressi in mesi si riferiscono a valori medi nazionali (Deloitte, 2020). Il percorso del paziente risulta così articolato:

### Fase pre-diagnostica

I primi "osservatori" e potenziali segnalatori di un possibile declino cognitivo sono il paziente stesso e i suoi familiari o conoscenti. I segnali generalmente riportati/riferiti sono relativi a compromissione di alcune abilità rispetto ai precedenti livelli di funzionamento. Tuttavia la funzione di "intercettore" di un iniziale declino cognitivo nella forma di MCI o di *Subjective Cognitive Complain* (SSC, soggetti con difficoltà cognitive molto lievi, non obiettivate dai test cognitivi) è il Medico di Medicina Generale (MMG) e solo in pochi casi, uno specialista neurologo o geriatra. In questa fase, dunque, il MMG rappresenta la figura chiave e di riferimento in grado di valutare, per primo, la condizione cognitiva, formulare un primo sospetto diagnostico ed indirizzare la persona ad un CDCD. Secondo quanto rilevato dall'indagine IQVIA, mediamente in Italia trascorrono 11 mesi dalla comparsa dei primi sintomi al *referral* ad un CDCD e altri 2,5 mesi dal *referral* alla prima consultazione presso il Centro.

### Fase diagnostica

Secondo l'organizzazione dell'attuale rete di offerta sanitaria, la conferma del sospetto diagnostico e la diagnosi di Alzheimer viene effettuata da uno specialista presso i CDCD, strutture specializzate in ambito demenza, nella maggior parte dei quali collabora un team multidisciplinare di professionisti con ruoli diversi per garantire una efficace presa in carico del paziente. Presso questi Centri gli specialisti effettuano la diagnosi sottoponendo il paziente ad esami ed accertamenti che possono prevedere, all'occorrenza, il coinvolgimento di neuropsicologi per la somministrazione di test cognitivi nell'ambito della valutazione cognitiva e neuropsicologica, tecnici per l'esecuzione di esami strumentali e infermieri per il supporto alle attività e all'esecuzione di ulteriori indagini diagnostiche. Secondo quanto rilevato dall'indagine IQVIA, possono passare dai 2 ai 6 mesi dalla prima visita presso un Centro alla ricezione di una diagnosi.

L'avvento di possibili futuri trattamenti potrebbe portare, per la diagnosi in fase precoce, all'esecuzione, oltre ai tradizionali esami diagnostici, anche di specifici esami quali l'analisi del liquido cerebrospinale tramite rachicentesi per lo studio dei biomarcatori correlati all'AD ( $\beta$ -amiloide, tau totale e tau fosforilata) o esami neuroradiologici più complessi per la rilevazione delle placche di  $\beta$ -amiloide nell'encefalo (*Amyloid PET*, *amy-PET*) o per l'identificazione di alterazioni del metabolismo cerebrale il cui pattern può contribuire all'identificazione di diverse forme di demenza. Trattasi di esami avanzati non necessariamente previsti nell'attuale percorso del paziente e non diffusi nella pratica clinica di tutti i Centri. In futuro i Centri potrebbero quindi dover gestire un'aumentata richiesta di queste prestazioni e le Regioni dovranno impostare di conseguenza le relative tariffe e i sistemi di rimborso (Deloitte. Barometro Alzheimer, 2022).

### Trattamento

Una volta posta la diagnosi di AD, lo specialista del CDCD, definisce il piano di interventi farmacologici, riabilitativi e psico-sociali più adatto per il paziente.

I nuovi possibili trattamenti diretti alla fisiopatologia della malattia, se autorizzati per l'uso nella pratica clinica, richiederebbero in questa fase specifiche risorse strutturali e tecnologiche per la loro somministrazione ai pazienti ed il loro monitoraggio.

### **Follow up**

Nell'attuale organizzazione, il programma di follow up viene pianificato dal CDCD e prevede visite periodiche, ogni 6-7 mesi circa, per valutare l'aderenza alla terapia e gli eventuali effetti collaterali, la progressione di malattia, la comparsa o il peggioramento dei disturbi del comportamento – e la loro conseguente gestione - la rivalutazione dell'appropriatezza del piano terapeutico. Su segnalazione del MMG, il CDCD interviene nelle situazioni di particolare criticità e/o complessità. Nel follow-up l'attuale rete di offerta prevede per il paziente anche il ricorso a servizi sanitari e socio-assistenziali quali i Centri Diurni Integrati, le Residenze Sanitarie Assistenziali e i servizi per le Cure Domiciliari (Deloitte. Barometro Alzheimer, 2022).

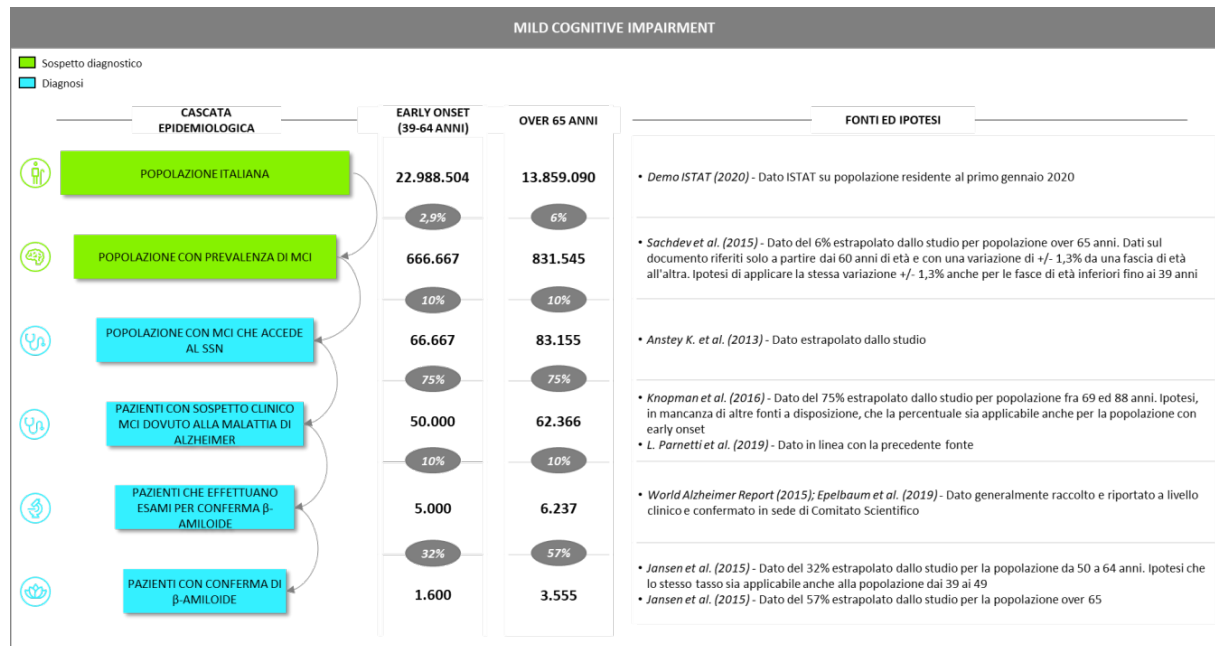
### **Il problema dei tempi d'attesa**

Per quanto detto finora, dopo un tempo medio di 11 mesi di attesa dalla formulazione del sospetto diagnostico al *referral* ad un Centro e di 2,5 mesi di attesa dal *referral* ad una prima consultazione presso il Centro, un paziente che viene preso in carico dal Sistema Sanitario e che inizia l'iter di valutazione diagnostica oggi impiega mediamente 3,2 mesi per ricevere una diagnosi di AD (con un massimo di 6 mesi ed un minimo di 1 mese a livello regionale) e 2,9 mesi per ricevere una diagnosi di Declino Cognitivo Lieve dovuto alla malattia di Alzheimer (MCI-due-to-AD) (con un massimo di 7 mesi ed un minimo di 1,5 mesi a livello regionale) (Deloitte. Barometro Alzheimer, 2022). In totale il tempo medio dalla prima formulazione del sospetto diagnostico alla diagnosi di MCI è pari a circa 15 mesi.

#### **1.1 Fase “pre-diagnostica”**

Uno dei problemi più rilevanti con cui ci si deve confrontare nella pianificazione dell'impianto organizzativo dei CDCD in vista della disponibilità di farmaci *disease-modifying* per l'AD è la difficoltà di prevedere in modo accurato il numero di pazienti candidati al trattamento. Questo *bias* dipende in gran parte, dalla scarsa efficienza nel diagnosticare la malattia nella sua fase preclinica o prodromica. Oggettivamente, l'MCI, il cui sospetto diagnostico è basato sull'osservazione meramente clinica (Arevalo-Rodriguez et al, 2021), rappresenta infatti uno status clinico a margini sfumati, ampiamente sottostimato, per la scarsa capacità di intercettarlo da parte dei servizi territoriali, almeno nel loro assetto attuale. Discorso analogo vale per i soggetti con disturbo cognitivo soggettivo (SSC). Ne consegue che il numero di pazienti con SSC/MCI riconosciuti in fase pre-diagnostica sul territorio ed inviati per gli opportuni approfondimenti diagnostici ai CDCD è costituito da una piccola frazione della popolazione che ne è colpita, circa il 10% secondo uno studio del 2013 (Ansteya KJ et al, 2013) (Figura 5). Questo implica dunque che, nell'impianto organizzativo attuale, la grande maggioranza dei pazienti con AD in fase prodromica sfugge ai 'sensori' del SSN (e dei SSR) perdendo la possibilità di accedere a percorsi terapeutici che potrebbero essere molto efficaci in questa fase di malattia.

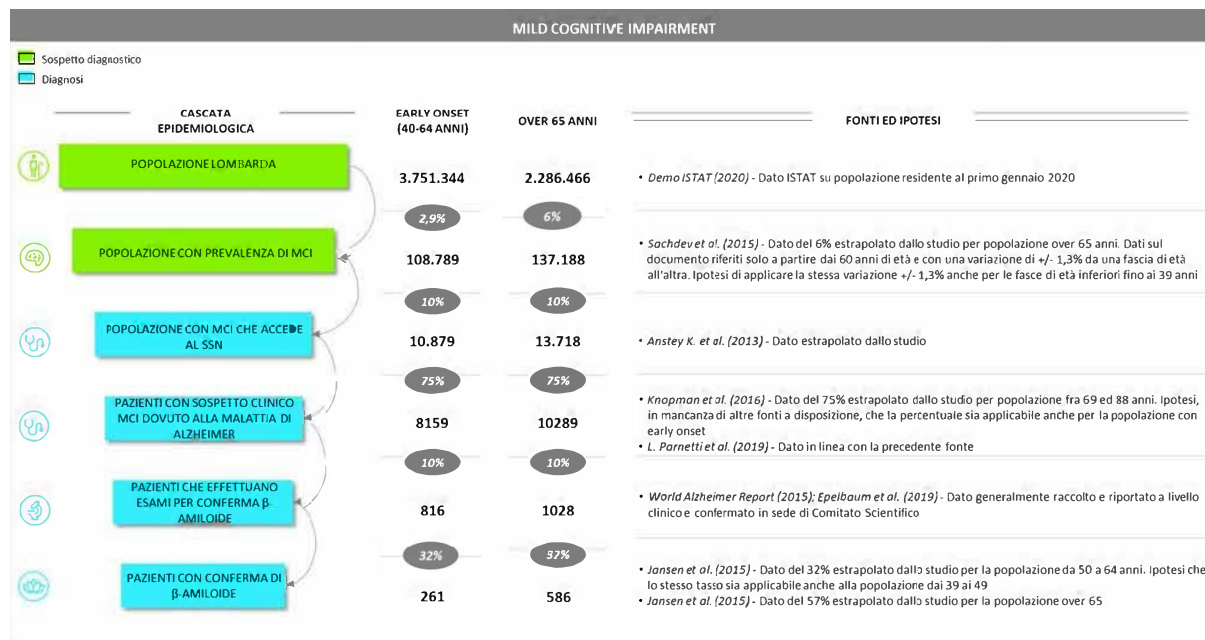
Figura 5 - Stima epidemiologica pazienti con MCI sul territorio italiano



Fonte: Deloitte. Barometro Alzheimer: riflessioni sul futuro della diagnosi e del trattamento della malattia di Alzheimer, febbraio 2022

Applicando un algoritmo analogo a quello illustrato in Figura 4, si può calcolare che il numero di pazienti con MCI-due-to-AD attualmente “intercettati” in fase pre-diagnostica sul territorio regionale lombardo ammonta a 847 casi, di cui più di 1/3 (n=261) sono casi di declino cognitivo ad esordio precoce (popolazione compresa tra i 40 e i 64 anni d’età) (Figura 6), mentre il resto (N=586) sono MCI ad esordio tardivo (>64 anni). I casi di MCI-due-to-AD ad esordio precoce intercettati dal SSR secondo questo algoritmo risulta pari al 2.4% degli MCI che afferiscono ai CDCD regionali (261 di 10.879); i casi di MCI-due-to-AD ad esordio tardivo sono pari al 4.3% degli MCI che afferiscono ai CDCD regionali (586 di 13.718). Ma se il SSR fosse in grado di “cappare” tutti gli MCI presenti sul territorio, i casi di MCI-due to-AD, candidabili alle terapie disease-modifying in Lombardia, sarebbero rispettivamente 2610 casi ad esordio precoce (pari al 2.4% di 108.789) e 5.899 casi ad esordio tardivo (pari al 4.3% di 137.188): in totale dunque 8.509 pazienti che potrebbero accedere ai nuovi trattamenti per l’AD. Questi dati ovviamente non tengono conto dei casi domiciliati ma non residenti e dei pazienti provenienti da altre regioni. Per quanto detto finora, dunque, questo numero è ampiamente inferiore al numero di pazienti ‘intercettabili’ dai servizi territoriali regionali e quindi candidabili ai trattamenti con i nuovi farmaci per l’AD.

Figura 6 - Stima epidemiologica pazienti con MCI sul territorio regionale lombardo. Dati relativi alla popolazione residente in regione, la cui numerosità è desunta dal censimento permanente della popolazione in Lombardia, aggiornato al 31 dicembre 2020



Fonte: ISTAT

Un recente studio francese ha stimato in 66.000 il numero di casi candidabili all'immunoterapia anti-beta-amiloide in Francia (Villain N et al, 2022).

Il numero di pazienti candidabili al trattamento con anticorpi monoclonali in Italia sarebbe pari a 45.000, valore stimato sulla base della sistematica e rigida applicazione, in una *Memory Clinic* italiana, dei criteri di inclusione/esclusione adottati in due trial farmacologici con aducanumab (EMERGE ed ENGAGE) (Padovani A et al 2022). Secondo questo studio, il numero di casi candidabili al trattamento con Aducanumab è pari al 12% del totale dei pazienti con declino cognitivo afferenti al CDCD di riferimento (in questo caso il CDCD della Clinica Neurologica dell'Università di Brescia), ma corrisponde al 32.6% dei casi con MCI afferenti al CDCD.

In uno studio precedente (Canevelli M et al, 2021), il numero di pazienti con MCI effettivamente candidati al trattamento con aducanumab risultava pari allo 0.66% del totale dei pazienti con declino cognitivo afferenti ad una *Outpatient Geriatric Clinic* universitaria lombarda, e pari a 6 di 99 casi per i quali era stato ipotizzato un *MCI-due-to-AD* basato esclusivamente su criteri clinici (MMSE compreso tra 24 e 30 e CDR=0.5). In questo caso il numero dei pazienti candidabili appare esiguo e forse tale da non giustificare una revisione sostanziale dell'impianto organizzativo attuale dei CDCD. Tuttavia va ribadito che la numerosità calcolata con questo tipo di approccio è ampiamente sottostimata per il fatto che nel sistema attuale solo il 10% circa dei casi di MCI effettivamente presenti sul territorio accede ai servizi assistenziali e intraprende un PDTAR orientato alla individuazione degli MCI-due-to-AD. Inoltre, i criteri di esclusione utilizzati nei *trials* clinici sono più rigidi rispetto alla pratica clinica, perché "funzionali" rispetto al disegno sperimentale (ad es. esclusione dei pazienti a bassa scolarità o di quelli per i quali la *care giver* non può assicurare il supporto nel periodo della sperimentazione clinica, etc.). Infine, non conosciamo in dettaglio le decisioni degli organi regolatori - europeo ed italiano - in merito alla *target population* che potrebbe includere, oltre gli MCI, anche i casi di *Mild AD* (scelta ad

esempio fatta dall'FDA negli Stati Uniti per aducanumab), con conseguente incremento del numero di pazienti candidabili al trattamento.

Come 'potenziare' e velocizzare l'intercettazione sul territorio di pazienti potenzialmente candidabili al trattamento con anticorpi monoclonali e organizzare il loro indirizzamento all'iter diagnostico mirato (diagnosi di *MCI-due-to-AD* / esclusione di MCI con substrato biologico non alzheimeriano) in sede di CDCD:

- **Formazione dei medici di base.** Questa dovrebbe fornire ai MMG gli strumenti necessari per svolgere il ruolo di intercettori della malattia in fase precoce (stadio di MCI o di *Subjective Cognitive Complain*, SCC) e quindi dovrebbe essere basata su un addestramento all'uso corretto di scale mirate di valutazione cognitiva (MMSE, MOCA, etc...), ma anche prevedere informazione sui nuovi farmaci, sulle indicazioni che saranno stabilite dagli organi regolatori (AIFA), sul monitoraggio degli effetti collaterali, etc..., attraverso corsi specifici di formazione, meeting di aggiornamento, workshop eventualmente organizzati dagli stessi CDCD territorialmente competenti, ed altre iniziative a supporto del ruolo di intercettori del declino cognitivo iniziale.
- **Informazione e sensibilizzazione della comunità.** L'avvento di farmaci efficaci nel contrastare l'AD non sarebbe di certo un evento che passerebbe inosservato alla comunità ed in particolare agli occhi dei pazienti e delle famiglie colpiti da questa malattia. Tuttavia, come spesso avviene per avvenimenti di questa portata e come sempre più spesso accade nell'epoca dei social media e di altre forme di comunicazione con pochi filtri, la qualità e la correttezza dell'informazione che arriverebbe agli interessati potrebbero condizionare la gestione delle nuove terapie e dei pazienti candidabili, se il flusso informativo non fosse in qualche misura "governato" attraverso una adeguata campagna di comunicazione che dovrebbe coinvolgere (e rendere anzi protagoniste) *in primis* le associazioni dei pazienti.
- **Potenziamento del collegamento e coordinamento tra servizi territoriali e CDCD (servizi telematici/telemedicina; task force territoriale dedicata).** È attualmente in fase di realizzazione in Lombardia un progetto finanziato attraverso il PND e coordinato dalla Fondazione Besta, dedicato alla riorganizzazione e al potenziamento dei servizi correlati alla telemedicina e più in generale al supporto informatico per il network assistenziale per le demenze, i cui obiettivi collimano in parte con la necessità di migliorare il coordinamento tra servizi territoriali e CDCD oltre che tra i diversi CDCD sparsi sul territorio regionale. Una ulteriore iniziativa che potrebbe consolidare l'interazione CDCD-territorio e CDCD-CDCD, in previsione dell'implementazione dei nuovi farmaci per l'AD nell'attività clinica sulle demenze, potrebbe essere l'istituzione di una *task force* – con adeguato supporto informatico - dedicata alla intercettazione in fase pre-diagnostica dei pazienti candidabili alle nuove terapie, che si ponga come interfaccia tra MMG e CDCD con l'obiettivo di gestire, dopo segnalazione dei casi di MCI da parte dei MMG e/o di altri specialisti del territorio, l'invio dei pazienti ai CDCD incaricati di completare la fase diagnostica e/o a quelli che si faranno carico del trattamento. Questa interfaccia organizzativa potrebbe accorciare i tempi d'attesa dei pazienti candidabili alle terapie *disease-modifying* per l'AD e razionalizzare il contributo dei diversi CDCD alle fasi diagnostica e terapeutica. Tale *task force* potrebbe inoltre svolgere una funzione analoga di

cerniera tra i diversi CDCD e tra i CDCD e i servizi territoriali alla giunzione tra fase terapeutica e fase di follow up. Le figure professionali coinvolte potrebbero essere diverse e coordinate da un infermiere esperto/*case manager*, e potrebbero far parte di una Centrale Operativa Territoriale, anche eventualmente dedicata in modo specifico alla selezione dei pazienti, al raccordo con i CDCD e alla gestione della fase post-terapeutica (follow up) sul territorio dei casi trattati con i nuovi farmaci nei CDCD.

- **Sviluppo e impiego di identikit clinici del paziente (scheda di rischio) da parte del MMG per favorire la caratterizzazione della popolazione a rischio, la formulazione del sospetto diagnostico e il tempestivo invio ai CDCD.** Attraverso l'elaborazione di "schede del rischio", si possono definire in modo pragmatico i criteri per supportare il MMG nell'individuazione e gestione dei pazienti candidabili orientando la sua decisione di continuare a seguire il paziente attraverso periodici follow up programmati oppure di inviarlo al CDCD di riferimento per la fase diagnostica successiva. Lo sviluppo di un *database* per l'individuazione di soggetti a rischio e l'avvio di programmi di *screening* tra gli utenti dei centri polidiagnostici territoriali rappresentano ulteriori punti di rinforzo del sistema e potenziali acceleratori dell'intercettazione dei pazienti con iniziale declino cognitivo che potrebbero essere candidati alle nuove terapie.

### 1.2 Fase diagnostica (riorganizzazione delle attività del CDCD)

#### **Il CDCD a misura di disease-modifying treatments per la malattia di Alzheimer**

I CDCD rappresentano il fulcro dei servizi assistenziali per le demenze e la loro configurazione attuale, impreparata all'avvento di farmaci in grado di cambiare in modo sostanziale il decorso di una malattia neurodegenerativa cronica come l'AD, probabilmente necessita di alcuni cambiamenti organizzativi e gestionali/strutturali che consentano di ottimizzarne l'efficienza in un mondo in cui l'Alzheimer, ed in futuro eventualmente anche altre forme di demenza degenerativa, possano essere trattate con farmaci almeno parzialmente efficaci.

Come dovrebbe essere organizzato un CDCD per poter supportare nel modo più funzionale possibile i pazienti candidati al trattamento con i nuovi farmaci? Di seguito, alcune aree strategiche d'intervento sulle quali agire in modo prioritario per ottimizzarne l'efficienza.

**Organizzazione multidisciplinare dei teams professionali incaricati dell'iter diagnostico.** In una *survey* raccolta dal Ministero della Salute nel 2014, una percentuale prossima al 20% dei CDCD interrogati sull'organizzazione dei servizi erogati per le demenze dichiarava l'impossibilità di eseguire anche solo una valutazione neuropsicologica formale adeguata al percorso diagnostico (Canevelli M et al 2021), lamentando carenze strutturali e di personale con impatto molto rilevante sull'efficienza organizzativa del centro di riferimento per le demenze. L'organizzazione dei CDCD dovrebbe prevedere un team multidisciplinare in grado di gestire le diverse fasi del percorso diagnostico e terapeutico, compreso il monitoraggio post-trattamento, composto da diverse figure professionali: neurologi, geriatri, psichiatri, neuropsicologi/psicologi, neuroradiologi, medici di laboratorio, medici di medicina nucleare, infermieri, fisioterapisti, logopedisti, terapisti occupazionali.

**Implementazione sistematica dell'analisi dei biomarcatori/rimodulazione della dotazione tecnologica (risonanza magnetica e/o altri mezzi diagnostici, piattaforma informatica) da utilizzare per la diagnosi precoce.**

La diagnosi precoce di *MCI-due-to-AD*, vale a dire la popolazione target principale per il trattamento con i nuovi farmaci per l'Alzheimer, richiede, oltre gli strumenti diagnostici che consentono una diagnosi sindromica (test neuropsicologici, TAC/RM encefalo, analisi di laboratorio per l'esclusione di cause secondarie di declino cognitivo in diagnosi differenziale con le forme degenerative primarie), l'analisi di biomarcatori attraverso l'esame del liquor (dosaggio di Abeta 40 e 42, tau totale e fosforilata) e/o l'uso di PET con traccianti metabolici (18-FDG) e traccianti per la beta-amiloide (amy-PET). L'implementazione di tali *tools* diagnostici nasce dall'esigenza di arrivare ad una diagnosi "biologica" di AD precoce, differenziandola al tempo stesso da altre forme di declino cognitivo in fase iniziale (ad esempio MCI su base vascolare, MCI dovuti ad altre forme neurodegenerative diverse dall'AD, come la demenza a corpi di Lewy o la demenza frontotemporale, etc...), nonché l'identificazione precoce di fenotipi atipici di AD quali ad esempio l'Atrofia Corticale Posteriore, la variante frontale e l'afasia logopenica, che possono mimare altre forme di demenza.

Le indagini e gli esami di approfondimento diagnostico prescritti in modo molto disomogeneo dai diversi CDCD comprendono dunque:

- Esami ematochimici di routine, livelli vitamina B12 e acido folico e TSH + TPHA;
- Elettrocardiogramma (ECG);
- Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) all'encefalo;
- Risonanza Magnetica Nucleare (RMN);
- Tomografia a Emissione di Positroni (PET) con fluorodeossiglucosio (FDG-PET);
- Tomografia a Emissione di Positroni (PET) Amyloid (amy-PET);
- Dosaggio biomarcatori su liquido cerebrospinale tramite procedura di puntura lombare (CSF test);
- Test genetici: APOE.

Secondo i risultati di una *survey* sui CDCD riportati da Deloitte, Barometro Alzheimer 2022, oltre il 50% dei Centri dispone di macchine di RMN e generalmente prescrive ed effettua tali esami internamente. Circa il 43% dei Centri prescrive ed effettua rachimcentesi all'interno della propria struttura. Invece, solo circa il 30% dei Centri ha a disposizione e prescrive esami PET internamente, nello specifico il 34% dei Centri FDG-PET e il 28% dei Centri amy-PET. Questi rilievi, da soli, evidenziano la necessità di un'armonizzazione dell'iter diagnostico.

**Uniformità dei protocolli diagnostici.** Dalla *survey* del Ministero della Salute del 2014, emergeva anche una grande disomogeneità territoriale tra le aree del Sud Italia e il resto della nazione sia per quanto riguarda le risorse che per quanto concerne i protocolli diagnostici e terapeutici. Di qui l'esigenza di armonizzare i PDTAR, quanto meno a livello regionale, per accorciare i tempi per una diagnosi precisa ed attendibile ed agevolare al tempo stesso l'uniformità e la equità di accesso dei pazienti ai nuovi trattamenti farmacologici. L'obiettivo principale è senz'altro quello di ridurre i tempi diagnostici attuali che in Lombardia sono i seguenti: 11 mesi dalla comparsa dei primi sintomi alla prima consultazione clinica (*referral*: generalmente eseguito da MMG o specialista del territorio); 2.5 mesi dal *referral* al primo accesso al CDCD di riferimento; 2.9 mesi dalla prima consultazione c/o il CDCD alla diagnosi di MCI; 3.2 mesi dalla prima consultazione del CDCD alla diagnosi di AD.



Le risorse correlate alla telemedicina e la formazione del personale sanitario dei CDCD rappresentano probabilmente strumenti importanti per perseguire tali obiettivi. Secondo quanto rilevato dall'Osservatorio Demenze dell'Istituto Superiore di Sanità, la media nazionale di apertura dei CDCD è pari a 5 ore al giorno per 3 giorni a settimana, con ovvie disomogeneità sul territorio. Questo è un ulteriore punto su cui riflettere ed un target modificabile almeno in parte e in dipendenza delle risorse umane e strutturali disponibili nei diversi contesti locali.

### 1.3 Fase "terapeutica"

La Figura 7 riassume le principali criticità correlate alla fase terapeutica. Tra queste, due meritano una particolare attenzione quali aree strategiche di intervento.

Figura 7 - Principali criticità della fase terapeutica

AMBITO CRITICITÀ		TIPOLOGIA
<b>Principali Criticità</b>	 <b>Clinico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Necessità di preparazione clinica</b> per la gestione del profilo beneficio/rischio di possibili futuri trattamenti</li> </ul>
	 <b>Organizzativo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Limitata disponibilità di strumentazioni</b> per terapie infusionali</li> <li>• <b>Limitato accesso a team multi disciplinari</b> (neurologo, geriatra, neuro radiologo, neuropsicologo, infermiere specializzato)</li> <li>• <b>Limitata disponibilità macchine di RMN</b></li> <li>• <b>Limitata disponibilità di personale</b> per l'esecuzione dell'esame di RMN</li> <li>• <b>Disomogeneità</b> nella qualità dei <b>referti dell'esame di RMN</b> e difficoltà di lettura</li> </ul>

Fonte: Deloitte. Barometro Alzheimer: riflessioni sul futuro della diagnosi e del trattamento della malattia di Alzheimer, febbraio 2022

**Preparazione clinica alla fase terapeutica.** Per quanto riguarda la preparazione clinica alla fase terapeutica, i CDCD che svolgono correntemente attività sperimentali inerenti trial farmacologici per le demenze sono strutture preferenziali, nelle quali è sostanzialmente già in atto una formazione adeguata del personale. La Lombardia da questo punto di vista costituisce un'area "privilegiata" essendo, con oltre 10 centri coinvolti attualmente in trials sull'AD, la regione col maggior numero di CDCD che svolgono attività clinica sperimentale per l'Alzheimer. Questi centri potrebbero dunque essere i candidati migliori per la gestione della fase terapeutica, anche perché presumibilmente dotati di personale ed attrezzature (e più in generale di un impianto organizzativo) adeguati alla somministrazione di farmaci innovativi, al monitoraggio degli effetti collaterali, etc...

**Disponibilità di posti letto in regime di Day Hospital / Day Service.** Le terapie *disease-modifying* più avanzate per l'AD di tipo infusionale e potrebbero/dovrebbero essere somministrate in modalità Day hospital, utilizzando posti letto dedicati nelle strutture ed è altamente prevedibile che dovrebbero essere somministrate attraverso un ciclo di infusione variabile dalle quattro settimane ai due anni (Hlávka J et al, 2018), il che impone una disponibilità di posti letto in Day Service adeguata.

In generale, sul territorio italiano solo il 53% dei CDCD possiede disponibilità di posti letto per terapie infusionali in regime di DH/DS (Deloitte. Barometro Alzheimer, 2022). Secondo la mappatura dei posti letto disponibili a livello regionale fornita dal Ministero della Salute nel 2018, In Lombardia sarebbero presenti solo 33 posti letto in DH/DS nei reparti di Neurologia e Geriatria, dotazione che si dovrebbe incrementare in modo sostanziale per la gestione delle terapie per l'AD.

Poiché dotare ogni singolo CDCD delle risorse strumentali e umane descritte nei paragrafi 1.2 e 1.3 (Fase diagnostica e Fase terapeutica, rispettivamente) è operazione di difficile realizzazione, una soluzione più razionale potrebbe essere quella di diversificare le attività dei CDCD strutturandoli in centri con compiti/attività diverse e complementari, nell'ottica di un'organizzazione a livelli multipli di complessità.

## **Identikit dei CDCD nel nuovo scenario terapeutico per l'AD in Lombardia**

### **CDCD di livello 1**

Area di competenza/attività:

1. Valutazione clinica specialistica (neurologica/geriatrica), screening globale delle *performances* cognitive mediante colloquio clinico-psicologico e valutazione neuropsicologica basale delle principali funzioni cognitive (memoria, linguaggio, funzioni esecutive e funzioni visuospatiali) e del loro impatto funzionale.
2. Prescrizione/interpretazione di esami neuroradiologici strutturali (TC, RMN encefalo).
3. Invio dei pazienti a centri di riferimento di livello superiore per la diagnosi biologica ovvero monitoraggio dello status clinico del paziente, in collaborazione con i servizi territoriali (es. pazienti con SSC o pre-MCI)

Dotazione minima:

- 1 neurologo/geriatra
- 1 neuropsicologo esperto nella valutazione del declino cognitivo
- 1 neuroradiologo esperto nella valutazione dei casi di demenza
- Dotazione o accesso (es. tramite convenzione con altra struttura) ad almeno un apparecchio RM di 1.5 Tesla.
- Servizi di supporto per attività di coordinamento con i servizi territoriali e con i centri CDCD di livello superiore.

## **CDCD di livello 2**

Area di competenza/attività:

1. Valutazione e competenza clinica per l'identificazione/esclusione di altre forme di declino cognitivo che possano mimare l'*MCI-due-to-AD*
2. Valutazione neuropsicologica formale approfondita, anche con ausili non convenzionali ed innovativi
3. Esecuzione e interpretazione di procedure diagnostiche di primo e secondo livello: *neuroimaging* strutturale; amy-PET, rachicentesi diagnostica con analisi dei biomarcatori liquorali; esami e procedure diagnostiche di supporto alla diagnosi differenziale rispetto ad altre forme di demenza (ad es. EEG, FDG-PET, DAT-SPECT, scintigrafia miocardica; test genetici).

Dotazione minima:

- Team multidisciplinare composto almeno da:
  - 1 neurologo con esperienza nella valutazione dei casi di demenza
  - 1 neuropsicologo con esperienza nella valutazione dei casi di demenza
  - un neuroradiologo esperto nella valutazione dei casi di demenza.
  - 1 psicologo per la gestione degli aspetti relativi a comunicazione della diagnosi, problematiche psicologiche del *care giver*
- Rete di diagnostica composta almeno da:
  - Risonanza magnetica (almeno) da 1,5 T in loco
  - Disponibilità di strutture per esecuzione di rachicentesi ed altre procedure diagnostiche (posti letto in Day-service per MAC e posti letto per degenza ordinaria).
  - Laboratorio certificato per analisi di biomarcatori e test genetici (eventualmente accesso a laboratorio certificato in convenzione c/o altra struttura)
  - Servizio di medicina nucleare in loco o possibilità di accesso a servizi di medicina nucleare c/o altra struttura in convenzione)
- Servizi di telemedicina.

## **CDCD di livello 3**

Area di competenza/attività (in aggiunta alle dotazioni e alle attività caratterizzanti i livelli 1 e 2):

1. Somministrazione dei farmaci disease-modifying (nel caso dei mAb anti-amiloide: fleboclisi a cadenza circa mensile)
2. Monitoraggio/trattamento di eventi avversi a breve termine
3. Gestione del follow-up attraverso periodica valutazione clinica/neuropsicologica/biochimica/neuroradiologica

Dotazione minima:

- Disponibilità di un servizio di farmacia per l'erogazione dei farmaci
- Disponibilità di posti letto in *Day-Service* dedicati alla somministrazione dei farmaci
- Personale sanitario dedicato alla terapia (neurologo / infermiere) e alla gestione del "percorso terapeutico" del paziente candidato al trattamento (*case manager*), che possa assicurare un contatto costante con il centro, per la gestione degli effetti collaterali e delle emergenze
- Servizio per la gestione delle emergenze (Pronto soccorso e/o reparto di Rianimazione in loco)

- Neuroradiologi esperti nella valutazione di casi di demenza ed eventi avversi (ad es. ARIA per il trattamento con mAb anti-amiloide) e strumenti radiologici (RM in particolare) disponibili per la valutazione degli eventi avversi anche in condizioni urgenti
- Servizi di teleconsulto/telemedicina
- Programmi di formazione e aggiornamento dedicati ai professionisti del CDCD coinvolti nella fase terapeutica

Un recentissimo studio (Filippi M et al, 2022), ha proposto una stratificazione ancora più articolata dei CDCD a livello nazionale, che prevede 4 progressivi livelli organizzativi, via via più complessi, di cui il primo si configurerebbe come un CDCD “territoriale”, dedicato alla prima intercettazione dei pazienti candidati mentre l'ultimo corrisponde al CDCD “prescrittore” dei farmaci *disease-modifying* per l'AD.

### 1.4 Follow up

Si stima che il *care giver* dedichi mediamente 4,4 ore al giorno all'assistenza diretta e 10,8 ore alla sorveglianza (Pani L et al, 2021). Questo dato da solo è emblematico di quanto sia delicata la fase di follow up, di quanto pesi sulla vita di pazienti e famiglie e di quanto sia necessaria una organizzazione di questa fase, peraltro già in atto in Lombardia seguendo le indicazioni del PND. Nel contesto di questo lavoro, va sottolineato che l'introduzione nella pratica clinica di terapie efficaci, anche solo parzialmente, dovrebbe portare ad attenuare il peso della fase di follow up sulle famiglie, riducendo il numero di pazienti in transizione dalla fase lieve e precoce della malattia alla fase conclamata e a quella severa.

Più specificamente, in relazione alla gestione dei pazienti che sono stati eventualmente trattati con i nuovi farmaci, le principali aree strategiche di intervento riguardano il monitoraggio degli eventi avversi e delle possibili complicanze a breve e a lungo termine, del decorso della patologia nella fase di post-trattamento, del collegamento tra i CDCD e le strutture del territorio.

Per la gestione di tali attività, valgono considerazioni analoghe a quelle espresse a proposito della fase pre-diagnostica e pertanto si propongono quali modalità di intervento: (i) la formazione dei medici di base e degli specialisti del territorio; (ii) la formazione del personale infermieristico territoriale dedicato alla gestione dei pazienti in fase di follow up post-trattamento; (iii) il potenziamento del network tra servizi territoriali e CDCD (attraverso l'implementazione di servizi telematici/telemedicina); (iv) l'istituzione di una *task force* territoriale dedicata alla gestione post-trattamento dei pazienti che hanno ricevuto terapie *disease-modifying* ovvero l'integrazione di tale attività tra quelle gestite dalle Centrali Operative Territoriali già esistenti o in fase di attivazione, secondo quanto auspicato dalle istanze riformistiche regionali e nazionali dell'assistenza sanitaria.

## ANALISI DEI COSTI DI IMPLEMENTAZIONE O REALIZZAZIONE

### Analisi dei costi di implementazione/realizzazione degli interventi

I dati riportati di seguito sono ovviamente indicativi e si riferiscono al mAb anti-amiloide (Aducanumab) per il quale sono al momento disponibili informazioni più dettagliate. Tuttavia è ragionevole supporre che i costi del trattamento con farmaci analoghi (altri tipi di mAbs come, ad esempio, Lecanemab o Donanemab) non possano discostarsi molto da quelli calcolati per Aducanumab. A conferma di ciò, a partire da gennaio 2022 il costo annuale del trattamento con Aducanumab negli Stati Uniti è stato fissato a 28.200\$ (quota praticamente dimezzata rispetto a quella dichiarata in precedenza, che era pari a 56.000\$), ed il costo proposto da Eisai (casa produttrice) per il trattamento annuale con Lecanemab è 26.500\$ (<https://media-us.eisai.com/2023-01-06-eisais-approach-to-u-s-pricing-for-leqembi-tm-lecanemab--a-treatment-for-early-alzheimers-disease--sets-forth-our-concept-of-societal-value-of-medicine-in-relation-to-price-of-medicine>).

Occorre sottolineare che i costi attuali dei trattamenti basati su questi farmaci è molto elevato vedi anche Figura 7, in cui i dati si riferiscono però ad uno scenario precedente in cui il costo del trattamento con Aducanumab era valutato 50.000 dollari/paziente/anno).

*Tabella 1 - Effetti del trattamento con Aducanumab (al prezzo indicato inizialmente dall'azienda produttrice pari a 50.000 dollari/paziente/anno) su eVLY e QALY, quali indicatori della sopravvivenza e della qualità di vita dei pazienti con AD*

Health Care System Perspective						
Treatment	Drug Cost	Total Cost	QALYs	evLYs	Life Years	Life Years in Community
Aducanumab	\$168,000	\$517,000	3.467	3.513	5.969	3.789
Supportive Care	\$0	\$342,000	3.313	3.313	5.827	3.628
Incremental	\$168,000	\$175,000	0.154	0.201	0.143	0.161
Modified Societal Perspective						
Treatment	Drug Cost	Total Cost	QALYs	evLYs	Life Years	Life Years in Community
Aducanumab	\$168,000	\$808,000	3.097	3.154	5.969	3.789
Supportive Care	\$0	\$636,000	2.938	2.938	5.827	3.628
Incremental	\$168,000	\$172,000	0.159	0.215	0.143	0.161

evLY: equal value of life years, QALY: quality-adjusted life year

*Fonte: Aducanumab for Alzheimer's Disease: Effectiveness and Value Draft Evidence Report, ICER, 2021*

Dalla Tabella 1, si evince che a fronte di un incremento dei costi diretti (Health Care System Perspective) e sociali (Modified Social Perspective), il miglioramento su eVLY e QALY appare non particolarmente consistente (Aducanumab for Alzheimer's Disease, 2021)

Secondo l'Institute for Clinical and Economic Review (ICER), per poter essere considerato *cost-effective* il trattamento con Aducanumab dovrebbe attestarsi in un range compreso tra 2500-8300\$ per paziente all'anno. Secondo uno studio più recente (Ross EL et al, 2022), ai loro attuali prezzi attesi, né aducanumab né donanemab (altro mAb anti-amiloide in avanzata fase di sperimentazione per l'AD) sarebbero convenienti per il trattamento dell'AD precoce negli Stati Uniti. Il prezzo di aducanumab dovrebbe scendere a meno di 3000\$/anno e quello di donanemab, a meno di 20.000\$ /anno perché questi due farmaci possano essere *cost-effective*.

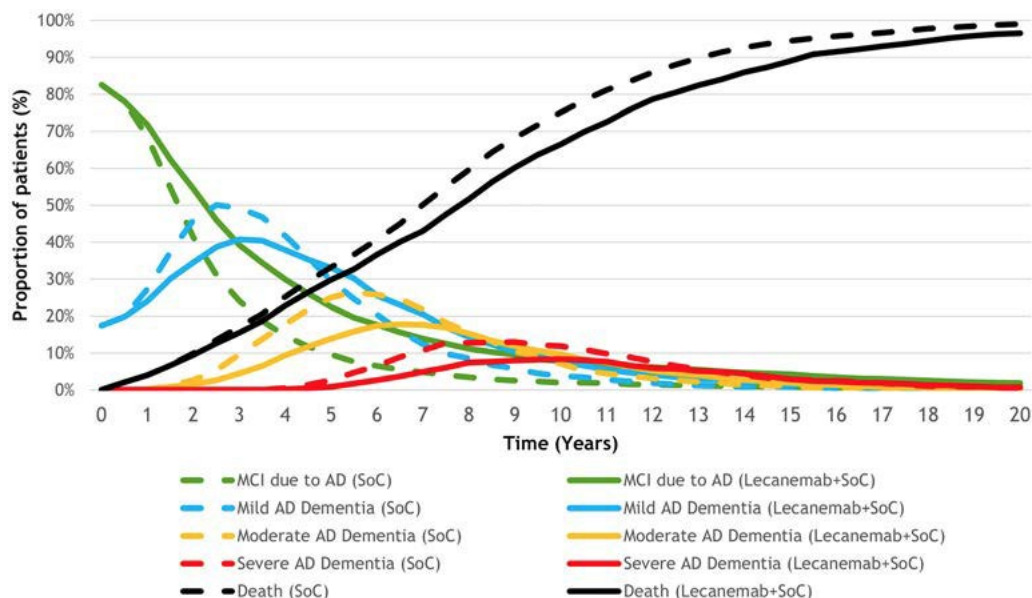
Il confronto con il costo delle terapie correnti per l'AD è "impietoso". 6 mesi di terapia con memantina al dosaggio di 20 mg al giorno, registrata come terapia di mantenimento, costano circa 772€, valore sostanzialmente equiparabile a quello degli inibitori della colinesterasi: alle dosi di mantenimento usualmente impiegate, il donepezil (*Aricept e Memac*) (5-10 mg al giorno) costa circa 627,75-784,86€; la rivastigmina (*Exelon e Prometax*) (3-6 mg per 2 volte al giorno) costa circa 683,03€, mentre la galantamina (*Reminyl*) (8-12 mg per 2 volte al giorno) ha un costo inferiore, circa 347,37-392,56€ (dati del 2004). Si tratta tuttavia di farmaci che non sono in grado di modificare in modo sostanziale il decorso della malattia, come invece promettono di fare i mAbs anti-amiloide, i quali avrebbero effetti non certo trascurabili sulla qualità di vita dei pazienti affetti da AD. Un recente studio (Tahami Monfared AA et al 2022) ha evidenziato alcuni dei vantaggi del trattamento con un altro (verosimilmente il più promettente) mAbs anti-amiloide, il Lecanemab, sul decorso dell'AD. I risultati sono illustrati nella Tabella 2 e nella Figura 9.

Tabella 2 - Effetti del trattamento con Lecanemab sulla progressione di malattia

Modeled health outcomes	SoC	Lecanemab 1 SoC	Incremental
<b>Patients progressed to mild AD dementia</b>	<b>75%</b>	<b>68%</b>	<b>-7%</b>
<b>Patients progressed to moderate AD dementia, %</b>	<b>61%</b>	<b>48%</b>	<b>-13%</b>
<b>Patients progressed to severe AD dementia, %</b>	<b>36%</b>	<b>26%</b>	<b>-10%</b>
<b>Patients institutionalized, %</b>	<b>31%</b>	<b>25%</b>	<b>-6%</b>
<b>Time in community care</b>	<b>6.34</b>	<b>7.50</b>	<b>1.16</b>
<b>Time in institutional care</b>	<b>1.02</b>	<b>0.89</b>	<b>-0.13</b>

Fonte: modificata da Tahami Monfared AA et al 2022

Figura 8 - Effetti del trattamento con Lecanemab sulla progressione dell'AD.



Fonte: modificata da Tahami Monfared AA et al 2022

Per quanto detto nei capitoli precedenti, in Lombardia ci sarebbero circa 850 pazienti, intercettati dai CDCD e candidabili ai trattamenti *disease-modifying*. Sulla base del costo attuale dichiarato per il trattamento con Aducanumab (circa 27.000€/paziente/anno), spesa complessiva legata al trattamento di 850 pazienti sarebbe pari 22.950.000€/anno, spesa che scenderebbe a 2.550.000€/anno se il costo del trattamento fosse ridotto alla sua dimensione di *cost-effectiveness* (3000€/anno circa). Ovviamente si tratta di proiezioni grossolane che non tengono conto delle differenze tra il SSR lombardo e l'assetto socio-sanitario statunitense.

Secondo uno studio realizzato nel 2016 da AIMA e Fondazione Censis, riportato da Quotidianosanità, il costo medio annuo per assistere pazienti con AD è pari a 70.587€ pro capite, comprensivo dei costi a carico del SSN, di quelli che ricadono direttamente sulle famiglie e dei costi indiretti (gli oneri di assistenza che pesano sui *care givers*, i mancati redditi da lavoro dei pazienti, ecc.). In particolare, il 27% circa (18.941€) sono costi diretti e il 73,2% (51.645€) costi indiretti. Per quanto riguarda i costi diretti, la quota più significativa è rappresentata dai costi legati all'assistenza informale (60,1%) che è al 100% a carico delle famiglie. Le spese sanitarie legate agli accessi ai CDCD e ai ricoveri in strutture ospedaliere (totalmente a carico del SSN) rappresentano il 5,1% del totale dei costi diretti, mentre le spese per l'accesso ai servizi socio-sanitari costituiscono il 19,1% dei costi diretti e sono articolate con quote più consistenti (70% e oltre) a carico del SSN per l'assistenza formale, l'ADI, i centri diurni e un carico equamente ripartito tra SSN e famiglie per i ricoveri in strutture socio-sanitarie e assistenziali come le RSA.

In uno scenario in cui uno dei mAbs anti-amiloide venga introdotto in commercio e possa essere utilizzato per "bloccare" la transizione da MCI ad AD conclamata, è prevedibile, a fronte di un incremento dei costi legati al trattamento con i nuovi farmaci, una riduzione importante dei costi diretti e indiretti per l'AD per il semplice fatto che il SSN, la comunità e le famiglie si troverebbero a

dover gestire un numero inferiore di pazienti con AD conclamata. Ad esempio, nel contesto regionale lombardo, poiché gli studi di letteratura indicano che il 10-15% di pazienti con MCI ogni anno sviluppa la demenza di Alzheimer (Eshkoor SA et al 2015), avremmo circa 85-127 (pari al 10-15% di 850 pazienti candidabili alle nuove terapie) pazienti con AD conclamata in meno all'anno da gestire, numero incrementabile ulteriormente se si aumentasse la capacità di intercettare la condizione di MCI in fase pre-diagnostica sul territorio.

Occorre sottolineare che una previsione di questo genere assume che l'efficacia del trattamento sia vicina al 100%, vale a dire in tutti i pazienti la terapia impedisce la transizione da MCI a *full-AD*, ma i dati che provengono finora dai trials in corso con i mAbs anti-amiloide orientano verso percentuali di efficacia nettamente inferiori, di cui si è invece tenuto conto nello studio su Lecanemab (Tahami Monfared AA et al 2022).

Con tali limitazioni, si può stimare che il trattamento con un mAb anti-amiloide del costo annuale di 27.000 euro per paziente con MCI in Lombardia, porterebbe ad un risparmio sui costi totali (diretti ed indiretti) pari al 61%, a fronte tuttavia di un incremento dei soli costi diretti del 42% (Tabella 3).

*Tabella 3 - Prospetto dei costi necessari per l'assistenza ai pazienti con AD conclamata in Lombardia e comparazione con i costi del trattamento con mAbs anti-amiloide*

Popolazione di interesse	Numerosità	Costo del trattamento con mAbs anti-beta-amiloide	Costo dell'assistenza in caso di conversione da MCI-due-to-AD a demenza conclamata	Delta (potenziale risparmio sui costi totali (diretti e indiretti) dell'assistenza in caso di mancata evoluzione da MCI-due-to-AD a demenza) (%)	Costi diretti dell'assistenza in caso di conversione da MCI-due-to-AD a demenza conclamata	Delta (potenziale risparmio sui costi diretti dell'assistenza in caso di mancata evoluzione da MCI-due-to-AD a demenza) (%)
MCI-due-to-AD afferenti ai CDCD, che convergono ad AD conclamata (15%)	127	3.429.000 (127x27000)	8.890.000 (127x70000)	-61%	2.413.000 (127x19000)	+42%
MCI potenzialmente intercettabili, che convergono ad AD conclamata (15%)	1275	34.425.000 (1275x27000)	89.250.000 (1275x70000)		24.225.000 (1275x19000)	

*Note:* La numerosità dei campioni è desunta dall'algoritmo applicato in Figura 6 e dai dati di letteratura che indicano una percentuale di conversione annua da MCI ad AD pari al 15%

L'effetto sui costi diretti non tiene ovviamente conto del beneficio clinico e degli effetti sullo stato di salute e sulla qualità di vita dei pazienti, derivanti dal fatto che il trattamento impedirebbe la transizione da MCI a demenza.

Nell'imminenza dell'autorizzazione definitiva all'uso di mAbs anti-amiloide per il trattamento dell'AD, si stanno moltiplicando studi predittivi che tentano di prevedere e quantificare l'effetto del trattamento sui costi della gestione dei pazienti. Per uno dei mAbs più promettenti (Lecanemab), una simulazione basata su un modello validato di malattia (*Alzheimer's disease Archimedes condition event, AD ACE*) (Kansal AR et al 2018; Tahami Monfared AA et al 2022), ha stabilito che il trattamento con Lecanemab è in grado di ritardare la transizione da MCI ad AD conclamata di circa 3 anni. L'impatto di tale rallentamento sui costi assistenziali è stato calcolato tenendo conto della seguente equazione:

$$\text{Annual per patient value} = \frac{(\text{QALY gained} \cdot \text{WTP threshold}) + \text{Cost of fsets}}{\text{Time on treatment}}$$



## La gestione del paziente con malattia di Alzheimer nell'epoca delle terapie disease-modifying

ove QALY rappresenta ogni anno in più trascorso in buono stato di salute che il trattamento conferisce al paziente rispetto alle cure standard (Standard Of Care, SOC) per Lecanemab tale valore è stato stimato pari a 0.64 (cioè un guadagno di 0.64 in più rispetto a quanto si può ottenere con le SOC; WTP (willingness-to-pay) threshold indica la soglia del WTP che corrisponde ad una quota pari a 1-3 volte il prodotto interno lordo pro capite. Negli Stati Uniti un valore soglia del WTP da 50.000\$ a 150.000\$ viene indicato come soglia di costo-efficacia per i trattamenti farmacologici, tuttavia per malattie croniche che comportano elevati costi sociali come l'AD, tale valore aumenta a 200.000\$; Cost offsets rappresenta la compensazione dei costi di gestione che il trattamento con Lecanemab permetterebbe evitando o riducendo i costi diretti ed indiretti per l'assistenza dei pazienti (tale valore è stato stimato negli US come pari a 7.415\$ per un periodo di 3.6 anni); treatment period è la durata del trattamento con Lecanemab, assumendo che tale trattamento venga interrotto quando il paziente passi dalla fase di MCI o Mild AD alla fase di AD moderata.

Su queste basi l'*annual per patient value* (APV) di Lecanemab è pari a 37.600\$

$$37.600\$ = \frac{(0,64 \cdot 200.000\$) + 7.415\$}{3,6}$$

ed il *lifetime value per patient* è pari 135.000\$ [(0.64 x 200.000\$) + 7.415\$] nella comunità degli US. L'azienda produttrice del farmaco ha peraltro recentemente annunciato di aver stabilito un costo del trattamento pari a 26.500\$, ben al di sotto dell'APV calcolato dallo studio sopra citato. In definitiva, e semplificando, il trattamento con Lecanemab avrebbe un costo annuale di 26.500\$ a fronte però di un valore intrinseco del trattamento pari a 37.600\$ con potenziale guadagno sui costi generali dell'assistenza per i pazienti con AD. In particolare, lo studio di Tahami Monfared AA e altri del 2022, ha stimato un risparmio di 8.707\$ nei costi assistenziali diretti (escludendo il costo di acquisizione del farmaco) e di 11.214\$ in quelli indiretti, in un arco di tempo di 3 anni.

Il PIL pro capite in Italia nel 2022 è pari a 51.062\$, secondo un recente report del *Centre for Economics and Business Research* (CEBR). Dunque, ipotizzando un valore di *cost offsets* simile a quello calcolato negli US, il valore di APV stimato per gli US può essere considerato *bona fide* valido anche per l'Italia.

## RISULTATI ATTESI

Razionalizzazione del percorso assistenziale del paziente con AD in Lombardia ed ottimizzazione delle risorse e della gestione di tale percorso, finalizzate alla implementazione dei farmaci *disease-modifying* nella pratica clinica:

- Fase "pre-diagnostica": riduzione dei tempi di riferimento del paziente con declino cognitivo iniziale ai CDCD
- Fase diagnostica: accorciamento dei tempi di diagnosi ed ottimizzazione del percorso diagnostico per individuare i pazienti in fase iniziale, candidati d'elezione al trattamento con i nuovi farmaci
- Fase "terapeutica": implementazione del trattamento con i farmaci *disease-modifying*
- Follow up: ottimizzazione della connessione tra centri diagnostico-terapeutici e territorio; riduzione dei costi assistenziali generati dal follow up delle fasi più avanzate di malattia.

Principali indicatori utilizzabili per il raggiungimento dei risultati:

- Tempi per la formulazione della diagnosi di *MCI-due-to-AD*, dal momento del primo *referral* del paziente ai servizi territoriali (MMG o Centrale Operativa Territoriale) alla comunicazione della diagnosi a paziente e *care giver* da parte del CDCD;
- Numero di casi con SCC o MCI intercettati sul territorio regionale annualmente;
- Numero di casi di MCI inviati per anno ai CDCD presenti sul territorio lombardo;
- Numero di casi di MCI candidati ogni anno al trattamento con terapie *disease-modifying* per l'AD in Lombardia;
- Costi diretti per la cura dei pazienti sottoposti ogni anno al trattamento con i farmaci *disease-modifying* sul territorio regionale;
- Numero di casi con MCI che evolvono ogni anno verso AD conclamata sul territorio regionale.

## CONCLUSIONI

L'assetto organizzativo attuale dei CDCD in Lombardia e, più in generale dei servizi socio-assistenziali per le demenze, è orientato più verso la gestione del paziente con demenza conclamata che verso la gestione delle fasi incipienti o addirittura precliniche delle varie forme di demenza.

Il possibile cambiamento di scenario derivante dall'autorizzazione all'uso di farmaci in grado di modificare in modo sostanziale il decorso della malattia di Alzheimer, se utilizzati nelle fasi iniziali della stessa, richiede probabilmente alcune modifiche organizzative dell'assetto attuale orientate più specificamente verso la gestione del paziente con AD lieve/iniziale (MCI in particolare) che del paziente con AD in fase conclamata, privilegiando alcuni aspetti in particolare:

- l'individuazione sul territorio di casi di SSC e MCI,
- il monitoraggio puntuale delle loro condizioni cliniche,
- l'indirizzamento, ove e quando lo si ritenga appropriato, verso il CDCD di riferimento,
- la diversificazione dei CDCD,
- la loro costituzione come team multidisciplinari e la loro stratificazione in livelli multipli di complessità,
- l'omogeneità dei protocolli diagnostici nei CDCD,
- la presa in carico da parte dei CDCD a struttura più complessa dei pazienti candidati ai trattamenti *disease-modifying*,
- la gestione in tali strutture della terapia e del monitoraggio a breve termine (ivi compresa la gestione degli effetti collaterali del trattamento),
- l'organizzazione dei servizi territoriali per la gestione della fase pre-diagnostica e del follow up post-terapeutico,
- il coordinamento tra CDCD a diversi livelli di complessità e tra CDCD e servizi territoriali.

Tali auspicabili cambiamenti hanno dei costi difficili da quantificare, ma in parte contenuti dal fatto che le variazioni proposte sono da integrare su una matrice pensata – ed in parte realizzata - per assistere i pazienti affetti da una malattia molto lunga con diverse fasi evolutive, ognuna delle quali pone problematiche differenti per il SS e per i servizi sociali. Per svolgere tali funzioni, tale matrice è dotata di una natura necessariamente duttile e dunque “plasmabile” attraverso alcune trasformazioni strutturali/funzionali in modo da “orientarla” in modo più mirato verso un'utenza leggermente diversa, il paziente con AD in fase prodromica piuttosto che quello con demenza conclamata/avanzata, senza tuttavia tralasciare tutto quanto sia necessario per l'assistenza dei pazienti che si trovano nelle fasi non iniziali della malattia.

In generale i costi dell'immunoterapia sono decisamente elevati. Uno studio del 2019 ha evidenziato che, considerando l'immunoterapia oncologica come un *plus* rispetto al normale costo sociale di un paziente, la spesa che il SSN italiano deve sostenere per un paziente oncologico che sfrutta terapie innovative come l'immunoterapia può arrivare anche a superare i 100.000€ all'anno (comprensivi del costo sociale del tumore per l'unità di riferimento -paziente e care-giver - che è di 41.000€/anno, più il costo di un farmaco di nuova generazione – in media 50-60.000€/anno) (Trotta F et al, 2019). Per questi motivi, la fase di negoziazione del prezzo dei farmaci di nuova immissione in pratica clinica – non solo degli immunoterapici - è di fondamentale importanza ma non sufficiente a garantire un'adeguata *cost-effectiveness* per i nuovi farmaci. Di qui l'importanza della revisione del rapporto

costi-benefici in fase di *post-marketing* con eventuale nuova negoziazione e rimodulazione dei costi dei trattamenti.

In definitiva, il costo attuale delle nuove terapie per l'AD basate su mAbs contro la beta-amiloide sembrerebbe ancora troppo elevato per essere economicamente sostenibile nel nostro SS, qualora il trattamento venga utilizzato su larga scala (Prados MJ et al, 2022; Ross EL et al, 2022), ma la situazione potrebbe essere diversa se l'indicazione al trattamento fosse limitata alla categoria *MCI-due-to-AD* ed i costi di acquisizione dei farmaci da parte del SS fossero contenuti entro la loro dimensione di *cost-effectiveness* (meno di 3000\$/anno per aducanumab, meno di 20.000\$/anno per donanemab, tra 8.900\$ e 21.500\$/anno per lecanemab).

## BIBLIOGRAFIA

- 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2020 Mar 10. doi: 10.1002/alz.12068.
- Anstey KJ, Cherbuin N, Eramudugolla R, Sargent-Cox K, Eastal S, Kumar R, Sachdev P. (2013). *Characterizing mild cognitive disorders in the young-old over 8 years: prevalence, estimated incidence, stability of diagnosis, and impact on IADLs.* *Alzheimers Dement.* 9(6):640-8. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.013.
- Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué-Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, Pedraza OL, Bonfill Cosp X, Cullum S. (2021). *Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI).* *Cochrane Database Syst Rev.* 7(7):CD010783. doi: 10.1002/14651858.CD010783.pub3.
- Bacigalupo I, Mayer F, Lacorte E, Di Pucchio A, Marzolini F, Canevelli M, Di Fiandra T, Vanacore N. (2018). *A Systematic Review and Meta-Analysis on the Prevalence of Dementia in Europe: Estimates from the Highest-Quality Studies Adopting the DSM IV Diagnostic Criteria.* *J Alzheimers Dis.* 66(4):1471-1481. doi: 10.3233/JAD-180416.
- Canevelli M, Rossi PD, Astrone P, Consorti E, Vanacore N, Cesari M. (2021). *"Real world" eligibility for aducanumab.* *J Am Geriatr Soc.* 69(10):2995-2998. doi: 10.1111/jgs.17390.
- Canevelli M, Di Pucchio A, Marzolini F et al (2021) *A national survey of centers for cognitive disorders and dementias in Italy.* *J Alzheimers Dis* 83:1849–1857.
- Casagrande M, Marselli G, Agostini F, Forte G, Favieri F, Guarino A (2022). *The complex burden of determining prevalence rates of mild cognitive impairment: a systematic review.* *Front Psychiatry* 13:960648
- Chiari A, Vinceti G, Adani G, Tondelli M, Galli C, Fiondella L, Costa M, Molinari MA, Filippini T, Zamboni G, Vinceti M. (2021) *Epidemiology of early onset dementia and its clinical presentations in the province of Modena, Italy.* *Alzheimers Dement.* 17(1):81-88. doi: 10.1002/alz.12177.
- Cummings J, Rabinovici GD, Atri A, Aisen P, Apostolova LG, Hendrix S, Sabbagh M, Selkoe D, Weiner M, Salloway S. (2022). *Aducanumab: Appropriate Use Recommendations Update.* *J Prev Alzheimers Dis.* 9(2):221-230. doi: 10.14283/jpad.2022.34.
- Deloitte (2022). *Barometro Alzheimer: riflessioni sul futuro della diagnosi e del trattamento della malattia di Alzheimer, febbraio 2022*
- Epelbaum S, Paquet C, Hugon J, Dumurgier J, Wallon D, Hannequin D, Jonveaux T, Besozzi A, Pouponneau S, Hommet C, Blanc F, Berly L, Julian A, Paccalin M, Pasquier F, Bellet J, Boutoleau-Bretonniere C, Charriau T, Rouaud O, Madec O, Mouton A, David R, Bekadar S, Fabre R, Liegey E, Deberdt W, Robert P, Dubois B. (2019). *How many patients are eligible for disease-modifying treatment in Alzheimer's disease? A French national observational study over 5 years.* *BMJ Open.* 9(6):e029663. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029663.
- Eshkoo SA, Hamid TA, Mun CY, Ng CK. (2015). *Mild cognitive impairment and its management in older people.* *Clin Interv Aging.* 10:687-93. doi: 10.2147/CIA.S73922.
- Filippi, M., Cecchetti, G., Cagnin, A. et al. (2023). *Redefinition of dementia care in Italy in the era of amyloid-lowering agents for the treatment of Alzheimer's disease: an expert opinion and practical guideline.* *J Neurol.* <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11642-0>

Gustavsson A, Norton N, Fast T, Frölich L, Georges J, Holzapfel D, Kirabali T, Krolak-Salmon P, Rossini PM, Ferretti MT, Lanman L, Chadha AS, van der Flier WM (2022). *Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum*. *Alzheimers Dement*. 19(2):658-670. doi: 10.1002/alz.12694.

Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. (2003). *Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census*. *Arch Neurol*. 60(8):1119-22. doi: 10.1001/archneur.60.8.1119.

Hlavka JP, Mattke S, Liu JL. (2019). *Assessing the Preparedness of the Health Care System Infrastructure in Six European Countries for an Alzheimer's Treatment*. *Rand Health Q*. 8(3):2. PMID: 31205802.

Jansen WJ, Ossenkuppele R, Knol DL, Tijms BM, Scheltens P, Verhey FR, Visser PJ; Amyloid Biomarker Study Group; Aalten P, Aarsland D, Alcolea D, Alexander M, Almdahl IS, Arnold SE, Baldeiras I, Barthel H, van Berckel BN, Bibeau K, Blennow K, Brooks DJ, van Buchem MA, Camus V, Cavedo E, Chen K, Chetelat G, Cohen AD, Drzezga A, Engelborghs S, Fagan AM, Fladby T, Fleisher AS, van der Flier WM, Ford L, Förster S, Fortea J, Fosskett N, Frederiksen KS, Freund-Levi Y, Frisoni GB, Froelich L, Gabryelewicz T, Gill KD, Gkatzima O, Gómez-Tortosa E, Gordon MF, Grimmer T, Hampel H, Hausner L, Hellwig S, Herukka SK, Hildebrandt H, Ishihara L, Ivanoiu A, Jagust WJ, Johannsen P, Kandimalla R, Kapaki E, Klimkowicz-Mrowiec A, Klunk WE, Köhler S, Koglin N, Kornhuber J, Kramberger MG, Van Laere K, Landau SM, Lee DY, de Leon M, Lisetti V, Lleó A, Madsen K, Maier W, Marcusson J, Mattsson N, de Mendonça A, Meulenbroek O, Meyer PT, Mintun MA, Mok V, Molinuevo JL, Møllergård HM, Morris JC, Mroczko B, Van der Mussele S, Na DL, Newberg A, Nordberg A, Nordlund A, Novak GP, Paraskevas GP, Parnetti L, Perera G, Peters O, Popp J, Prabhakar S, Rabinovici GD, Ramakers IH, Rami L, Resende de Oliveira C, Rinne JO, Rodrigue KM, Rodríguez-Rodríguez E, Roe CM, Rot U, Rowe CC, Rütther E, Sabri O, Sanchez-Juan P, Santana I, Sarazin M, Schröder J, Schütte C, Seo SW, Soetewey F, Soininen H, Spuru L, Struyfs H, Teunissen CE, Tsolaki M, Vandenberghe R, Verbeek MM, Villemagne VL, Vos SJ, van Waalwijk van Doorn LJ, Waldemar G, Wallin A, Wallin ÅK, Wiltfang J, Wolk DA, Zboch M, Zetterberg H. (2015). *Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis*. *JAMA*. 313(19):1924-38. doi: 10.1001/jama.2015.4668.

Kansal AR, Tafazzoli A, Ishak KJ, Krotneva S. (2018). *Alzheimer's disease Archimedes condition-event simulator: Development and validation*. *Alzheimers Dement (NY)*. 4:76-88. doi:10.1016/j.trci.2018.01.001

Lane CA, Hardy J, Schott JM. (2018). *Alzheimer's disease*. *Eur J Neurol*. 25(1):59-70. doi: 10.1111/ene.13439.

Mayer F, Di Pucchio A, Lacorte E, Bacigalupo I, Marzolini F, Ferrante G, Minardi V, Masocco M, Canevelli M, Di Fiandra T, Vanacore N. (2018). *An Estimate of Attributable Cases of Alzheimer Disease and Vascular Dementia due to Modifiable Risk Factors: The Impact of Primary Prevention in Europe and in Italy*. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 8(1):60-71. doi: 10.1159/000487079.

Mazzola M., Ruggeri P., Bacigalupo I., Canevelli M., Lacorte E. e Vanacore N. (2019) *“Il contributo dei Centri per i disturbi cognitivi e le demenze nella gestione integrata dei pazienti; XIII Convegno ISS del 14-15 novembre; 2019*

Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, Shcherbinin S, Sparks J, Sims JR, Brys M, Apostolova LG, Salloway SP, Skovronsky DM. (2021). *Donanemab in Early Alzheimer's Disease*. *N Engl J Med*. 384(18):1691-1704. doi: 10.1056/NEJMoa2100708.

Pani L et al (2021). *La gestione del paziente con malattia di Alzheimer: dal sospetto alla diagnosi precoce fino all'assistenza integrata*. Edra S.r.l.

Padovani A, Caratozzolo S, Rozzini L, Pilotto A, Benussi A, Tedeschi G (2022). "Real-world" eligibility for aducanumab depends on clinical setting and patients' journey. *J Am Geriatr Soc* 70:626–628

Parums DV. (2021). Editorial: *Targets for Disease-Modifying Therapies in Alzheimer's Disease, Including Amyloid  $\beta$  and Tau Protein*. *Med Sci Monit*. 27:e934077. doi: 10.12659/MSM.934077.

Prados MJ, Liu Y, Jun H, Lam J, Mattke S. (2022). *Projecting the long-term societal value of a disease-modifying treatment for Alzheimer's disease in the United States*. *Alzheimers Dement*. 18(1):142-151. doi: 10.1002/alz.12578.

Ravaglia G, Forti P, Montesi F, Lucicesare A, Pisacane N, Rietti E, Dalmonte E, Bianchin M, Mecocci P. (2008). *Mild cognitive impairment: epidemiology and dementia risk in an elderly Italian population*. *J Am Geriatr Soc*. 56(1):51-8. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01503.x.

Ross EL, Weinberg MS, Arnold SE. (2022). *Cost-effectiveness of Aducanumab and Donanemab for Early Alzheimer Disease in the US*. *JAMA Neurol*. 79(5):478-487. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.0315.

Tahami Monfared AA, Tafazzoli A, Ye W, Chavan A, Zhang Q. (2022). *Long-Term Health Outcomes of Lecanemab in Patients with Early Alzheimer's Disease Using Simulation Modeling*. *Neurol Ther*. 11(2):863-880. doi: 10.1007/s40120-022-00350-y.

Tahami Monfared AA, Tafazzoli A, Chavan A, Ye W, Zhang Q. (2022). *The Potential Economic Value of Lecanemab in Patients with Early Alzheimer's Disease Using Simulation Modeling*. *Neurol Ther*. 11(3):1285-1307. doi: 10.1007/s40120-022-00373-5.

Trotta F, Mayer F, Barone-Adesi F, Esposito I, Punreddy R, Da Cas R, Traversa G, Perrone F, Martini N, Gyawali B, Addis A. (2019). *Anticancer drug prices and clinical outcomes: a cross-sectional study in Italy*. *BMJ Open*. 9(12):e033728. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033728.

van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, Froelich L, Katayama S, Sabbagh M, Vellas B, Watson D, Dhadda S, Irizarry M, Kramer LD, Iwatsubo T. (2023). *Lecanemab in Early Alzheimer's Disease*. *N Engl J Med*. 388(1):9-21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948.

Villain N, Planche V, Levy R. (2022). *High-clearance anti-amyloid immunotherapies in Alzheimer's disease. Part 2: putative scenarios and timeline in case of approval, recommendations for use, implementation, and ethical considerations in France*. *Rev Neurol (Paris)*. 178(10):999-1010. doi: 10.1016/j.neurol.2022.08.002.

## SITOGRAFIA

AIMA e Fondazione Censis. (2016). L'IMPATTO ECONOMICO E SOCIALE DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER: RIFARE IL PUNTO DOPO 16 ANNI riportato da Quotidianosanità, available at: <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1086448.pdf>

Alzheimer Disease International (ADI) reports. Available at: <https://www.alzint.org/what-we-do/research/world-alzheimer-report/>.

Biogen Inc. Update on the Phase 4 Confirmatory Study of ADUHELM® [online]. Available at: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/update-phase-4-confirmatorystudy-aduhelmr>.

Biogen Inc. Lecanemab confirmatory phase 3 clarity ad study met primary endpoint, showing highly statistically significant reduction of clinical decline in large global clinical study of 1795 participants with early Alzheimer's disease. Available at: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/lecanemab-confirmatory-phase-3-clarity-ad-study-met-primary>.

Biogen Inc. FDA Approves LEQEMBI™ (lecanemab-irmb) Under the Accelerated Approval Pathway for the Treatment of Alzheimer's Disease. Available at: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-leqembitm-lecanemab-irmb-under-accelerated-approval>.

Biogen Inc. Eisai submits marketing authorization application for lecanemab as treatment for early Alzheimer's disease in Europe. Available at: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/eisai-submits-marketing-authorization-application-lecanemab>.

Report del *Centre for Economics and Business Research* (CEBR) 2022, available at: <https://cebr.com/wp-content/uploads/2022/12/WELT-2023.pdf>.

Dementia in Europe Yearbook 2019: *Estimating the prevalence of dementia in Europe* [online]. Available at: <https://www.alzheimer-europe.org/resources/publications/dementia-europe-yearbook-2019-estimating-prevalence-dementia-europe>.

Eisai Inc. Eisai's approach to U.S. pricing for LEQEMBI™ (lecanemab), a treatment for early Alzheimer's disease, sets forth our concept of "societal value of medicine" in relation to "price of medicine". 2023. Available at: <https://media-us.eisai.com/2023-01-06-eisais-approach-to-u-s-pricing-for-leqembi-tm-lecanemab-,a-treatment-for-early-alzheimers-disease,-sets-forth-our-concept-of-societal-value-of-medicine-in-relation-to-price-of-medicine> (accessed 11 January 2023).

ICER (2021) Aducanumab for Alzheimer's Disease: *Effectiveness and Value Draft Evidence Report*. Available at: [https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER\\_ALZ\\_Final\\_Report\\_080521.pdf](https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_ALZ_Final_Report_080521.pdf)

Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) available at: <https://www.istat.it/it/archivio/268692>.

Istituto Superiore di Sanità (ISS) available at: <https://demenze.iss.it/mappaservizi/>.

Osservatorio MPI Confartigianato Lombardia SPECIALE IX "GIORNATA NAZIONALE DELL'ALZHEIMER" - Confartigianato ANAP e ANCoS Alzheimer, demenze senili e invecchiamento della popolazione in Lombardia. Available at: <https://www.anap.it/sites/default/files/Elaborazione-Flash-Alzheimer-Lombardia.pdf>



