

Trial clinico multicentrico, randomizzato e controllato, sull'efficacia e sicurezza del software "INFORMA 2.0" nel disturbo neurocognitivo minore (*Mild Cognitive Impairment*) e nel disturbo neurocognitivo maggiore (demenza) di grado lieve



REGIONE DEL VENETO
**Azienda
Ospedale
Università
Padova**



***TRIAL* CLINICO MULTICENTRICO, RANDOMIZZATO E CONTROLLATO, SULL'EFFICACIA E SICUREZZA DEL SOFTWARE "INFORMA 2.0" NEL DISTURBO NEUROCOGNITIVO MINORE (*MILD COGNITIVE IMPAIRMENT*) E NEL DISTURBO NEUROCOGNITIVO MAGGIORE (DEMENTIA) DI GRADO LIEVE**

Indagine clinica di un software pre-market in accordo al Reg. 2017/745, nell'ambito di uno studio no-profit di sanità pubblica

Versione 1.0

Data: 19 marzo 2026

Trial clinico multicentrico, randomizzato e controllato, sull'efficacia e sicurezza del software "INFORMA 2.0" nel disturbo neurocognitivo minore (*Mild Cognitive Impairment*) e nel disturbo neurocognitivo maggiore (demenza) di grado lieve

1. Sinossi

Titolo dello studio	<i>Trial</i> clinico multicentrico, randomizzato e controllato sull'efficacia e sicurezza del software "INFORMA 2.0" nel Disturbo Neurocognitivo Minore (<i>Mild Cognitive Impairment</i>) e nel Disturbo Neurocognitivo Maggiore (demenza) di grado lieve.
Tipologia di studio	Indagine clinica di un <i>software</i> pre-market in accordo al Reg. 2017/745, nell'ambito di uno studio no-profit di sanità pubblica
Fase	3
ID del protocollo	n.d.
Numero di registrazione	n.d.
Popolazione target	Persone con Disturbo Neurocognitivo Minore (DNCm) (DSM-5 TR) e il relativo caregiver Persone con Disturbo Neurocognitivo Maggiore di grado lieve (DNCM) (DSM-5 TR) e il relativo caregiver
Obiettivi dello studio	Valutare efficacia e sicurezza del <i>software</i> INFORMA 2.0
Endpoint clinici	Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes (CDR-SB) Amsterdam Instrumental Activities of Daily Living (IADL) EuroQoL-5D-5L (EQoL-5D-5L) Multiple Features Targets Cancellation (MFTC) Geriatric Depression Scale (GDS) Neuropsychiatric Inventory (NPI) Zarit Burden Inventory (ZBI) Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq)
Altre valutazioni	Questionari sull'aspettativa Questionari di gradimento (partecipante, <i>caregiver</i> , professionista)
Valutazioni sulla sicurezza	Eventi avversi (adverse events, AE); Eventi avversi gravi (<i>serious adverse events</i> , SAE); Eventi avversi legati all'uso della tecnologia (<i>tablet</i>)
Numero di centri clinici	21
Numero di regioni coinvolte	14 (Nord: 7, Centro: 3; Sud: 4)
Numero di partecipanti	470 partecipanti (235 partecipanti per braccio di trattamento) 50% partecipanti con DNCm, 50% partecipanti con DNCM
Nazione	Italia
Razionale	Il Disturbo Neurocognitivo Minore (DNCm) e il Disturbo Neurocognitivo Maggiore (DNCM) sono condizioni caratterizzate da un declino cognitivo di diversa gravità, con impatti variabili sull'autonomia e sulla qualità della vita. Si stima che in Italia oltre 2 milioni di persone siano affette da disturbi neurocognitivi (Report Nazionale Osservatorio demenze Istituto Superiore di Sanità, ISS, 2021-2023), con numeri destinati a triplicare nei prossimi 25 anni.

	Attualmente, le terapie farmacologiche sono solo in grado di rallentare la progressione dei disturbi cognitivi ma non sono in grado di contrastare efficacemente l'avanzamento della malattia. In modo analogo esistono prove di efficacia relative agli interventi non farmacologici rivolti alle persone con demenza che mostrano dati promettenti in termini di mantenimento delle abilità cognitive e di miglioramento della qualità di vita del paziente e del <i>caregiver</i>. In un'ottica di terapia conservativa appare utile agire con interventi combinati farmacologici e non farmacologici. Se dal punto di vista farmacologico i CDCD costituiscono un presidio valido per l'impostazione e il monitoraggio delle terapie farmacologiche, minore è l'attuazione di interventi di tipo riabilitativo. Si rende quindi urgente sviluppare strategie di intervento innovative in Sanità Pubblica, tra cui l'uso di tecnologie di tele-riabilitazione, per accogliere l'elevato e crescente numero di persone con demenza, favorendo equità, accessibilità, sostenibilità e continuità delle cure. Un esempio innovativo è dato dal <i>software</i> INFORMA (dispositivo non recante marchio CE), sviluppato dal Centro Regionale Invecchiamento Cerebrale (CRIC) di Padova, che consente interventi di stimolazione cognitiva personalizzati e domiciliari. Questo strumento si basa sul protocollo "<i>Cognitive Activation Therapy</i>" (CAT) e propone attività volte a migliorare il funzionamento cognitivo, il benessere e le abilità funzionali dei pazienti con DNCm e DNCM di grado lieve. Le sue attività terapeutiche sono caratterizzate da adattabilità al livello cognitivo e ai bisogni del paziente, possibilità di utilizzo asincrono e monitoraggio remoto da parte del terapeuta. Nell'ambito del Fondo Alzheimer e Demenze 2021-2023, Veneto e Friuli-Venezia Giulia hanno analizzato l'usabilità del <i>software</i>, coinvolgendo 12 centri specializzati, su una popolazione di 219 pazienti, ottenendo risultati positivi. Il progetto si estenderà con il Fondo Alzheimer e Demenze 2024-2026, prevedendo un <i>trial</i> clinico randomizzato controllato per valutare l'efficacia e la sicurezza di INFORMA 2.0, con il coinvolgimento di 14 Regioni distribuite su tutto il territorio italiano, 21 Centri per i Disturbi Cognitivi e le Demenze e una popolazione di 470 persone con DNCm e DNCM di grado lieve.
Criteri di inclusione ed esclusione	Popolazione con Disturbo Neurocognitivo Minore <u>Criteri di inclusione:</u> - Evidenza di un modesto declino cognitivo rispetto a un precedente livello in uno o più domini cognitivi, sulla base di: - Preoccupazione dell'individuo, di un informatore attendibile o del clinico; - Una compromissione sostanziale delle prestazioni cognitive, preferibilmente documentata da test neuropsicologici standardizzati o, in assenza di questi, un'altra valutazione clinica quantificata. - I deficit cognitivi non interferiscono con l'indipendenza nelle attività quotidiane; - I deficit cognitivi non si verificano esclusivamente nel contesto di un delirium; - I deficit cognitivi non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale (ad es, disturbo depressivo maggiore, schizofrenia). <u>Criteri di inclusione aggiuntivi</u> - Età ≥ 50 anni; - Punteggio corretto al MMSE ≥ 24; - Presenza di un <i>caregiver</i> che si rende disponibile a supportare il partecipante nell'intero percorso terapeutico da remoto e a monitorare al bisogno lo svolgimento delle attività richieste. - Firma dei moduli di consenso <u>Criteri di inclusione legati agli interventi relativi al partecipante e al <i>caregiver</i>:</u> - Possibilità a partecipare agli incontri di <i>training</i>; - Essere in possesso dei requisiti per apprendere l'uso del <i>tablet</i>, del <i>software</i> e delle attività carta e matita; <u>Criteri di esclusione:</u>

	• Concomitante o precedente diagnosi di altre patologie neurologiche o psichiatriche che compromettono la sfera cognitiva e/o comportamentale; • Deficit sensoriali o prassici che interferiscono in maniera significativa con la valutazione e/o l'utilizzo di INFORMA 2.0; • Deficit sensoriali e/o motori che interferiscono in maniera significativa con la valutazione e/o l'utilizzo delle attività carta e matita; • Precedente o concomitante partecipazione a <i>trial</i> clinici farmacologici; • Partecipazione ad interventi non farmacologici nei tre mesi precedenti l'inizio del trattamento con INFORMA 2.0; • Essere o essere stato in trattamento con farmaci anti-amiloidei. Popolazione con <u>Disturbo Neurocognitivo Maggiore di grado lieve</u>: <u>Criteri di inclusione:</u> • Evidenza di un significativo declino cognitivo rispetto a un precedente livello in uno o più domini cognitivi, sulla base di a. Preoccupazione dell'individuo, di un informatore attendibile o del clinico; b. Una compromissione sostanziale delle prestazioni cognitive, preferibilmente documentata da test neuropsicologici standardizzati o, in assenza di questi, da un'altra valutazione clinica quantificata. • I deficit cognitivi interferiscono con l'indipendenza nelle attività quotidiane; • I deficit cognitivi non si verificano esclusivamente nel contesto di un delirium; • I deficit cognitivi non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale (ad es. disturbo depressivo maggiore, schizofrenia). <u>Criteri di inclusione aggiuntivi</u> • Età ≥ 50 anni; • Punteggio corretto al MMSE ≥ 20 e ≤ 24; • Trattamento farmacologico con inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina stabile da almeno 3 mesi. • Presenza di un <i>caregiver</i> che si rende disponibile a supportare il partecipante nell'intero percorso terapeutico da remoto e a monitorare al bisogno lo svolgimento delle attività richieste. • Firma dei moduli di consenso <u>Criteri di inclusione legati agli interventi relativi al partecipante e al caregiver:</u> • Possibilità a partecipare agli incontri di <i>training</i>; • Essere in possesso dei requisiti per apprendere l'uso del tablet, del software e delle attività carta e matita; <u>Criteri di esclusione:</u> • Precedente o concomitante diagnosi di altre patologie neurologiche o psichiatriche che compromettono la sfera cognitiva e/o comportamentale; • Deficit sensoriali o prassici che interferiscono in maniera significativa con la valutazione e/o l'utilizzo di INFORMA 2.0; • Deficit sensoriali e/o motori che interferiscono in maniera significativa con la valutazione e/o l'utilizzo delle attività carta e matita; • Precedente o concomitante partecipazione a <i>trial</i> clinici farmacologici; • Partecipazione ad interventi non farmacologici nei tre mesi precedenti l'inizio del trattamento con INFORMA 2.0; • Essere o essere stato in trattamento con farmaci anti-amiloidei.
Disegno di studio	Studio multicentrico, singolo cieco, sperimentale, randomizzato e controllato, <i>open-label</i>, con disegno a gruppi paralleli (disegno di studio: <i>Prospective Randomized Open, Blinded-Endpoint</i>, PROBE).

Trial clinico multicentrico, randomizzato e controllato, sull'efficacia e sicurezza del software "INFORMA 2.0" nel disturbo neurocognitivo minore (*Mild Cognitive Impairment*) e nel disturbo neurocognitivo maggiore (demenza) di grado lieve

Interventi in studio	<i>Training</i> e stimolazione cognitiva, 5 giorni a settimana per 8 settimane.
Trattamenti	Braccio A: trattamento di <i>training</i> e stimolazione cognitiva mediante l'uso del <i>software</i> INFORMA 2.0, eseguito in modalità asincrona, in autonomia dal partecipante, da remoto, su <i>tablet</i>; Braccio B: trattamento di <i>training</i> e stimolazione cognitiva mediante l'uso di attività carta e matita, eseguito in modalità asincrona, in autonomia dal partecipante, da remoto, su supporto cartaceo.
Endpoint primari	Endpoint primario: Differenza tra gruppo di intervento e gruppo di controllo nella proporzione di <i>responder</i> al T1, dopo 8 settimane di trattamento. I <i>responder</i> sono definiti come pazienti con un miglioramento sulla scala MoCA di almeno 1.5 punti per i soggetti con DNCm e di almeno 2.76 punti per i soggetti con DNCM.
Endpoints secondari (patient-oriented)	- Differenza tra gruppo di intervento e gruppo di controllo nella proporzione di <i>responder</i> alla scala MoCA al T2, a 12 settimane dalla fine del trattamento. I <i>responder</i> sono definiti come pazienti con un miglioramento sulla scala MoCA di almeno 1.5 punti per i soggetti con DNCm e di almeno 2.76 punti per i soggetti con DNCM; - Differenza tra gruppo di intervento e gruppo di controllo nella proporzione di <i>responder</i> sulla CDR-SB al T1 e al T2. I <i>responder</i> sono definiti come pazienti con un miglioramento sulla scala CDR-SB di almeno 0.98 punti per i soggetti con DNCm e di almeno 1.63 punti per i soggetti con DNCM; - Differenza media tra gruppo di intervento e gruppo di controllo del delta dei valori della scala MoCA, dei relativi sottodomini e della scala CDR-SB al T1 e al T2 rispetto al <i>baseline</i>; - Differenza media tra gruppo di intervento e gruppo di controllo del delta dei valori della scala MTFC (abilità attentive) al T1 e al T2 rispetto al <i>baseline</i>; - Differenza media tra gruppo di intervento e gruppo di controllo del delta dei valori delle scale EQ5D5L, GDS, NPI (misure di benessere) al T1 e al T2 rispetto al <i>baseline</i>; - Differenza media tra gruppo di intervento e gruppo di controllo del delta dei valori Amsterdam IADL (abilità funzionali) al T1 e al T2 rispetto al <i>baseline</i>.
Endpoints secondari (caregiver-oriented)	Differenza media tra gruppo di intervento e gruppo di controllo del delta dei valori della scala ZBI (<i>burden</i> del caregiver) al T1 e al T2 rispetto al <i>baseline</i>.
Sicurezza	Differenza tra il gruppo di trattamento con INFORMA 2.0 e il gruppo di controllo nella frequenza di - Eventi avversi (AE) - Eventi avversi gravi (SAE) - Eventi legati all'uso della tecnologia Il monitoraggio degli eventi avversi nell'arco di 21 settimane verrà effettuato mediante telefonata o incontro settimanale, a seconda del braccio di intervento, (durante le settimane 1 – 8) tra professionista e partecipante/<i>caregiver</i> e mediante indagine specifica alla valutazione post-intervento (settimane 9 e 21).
Sommario delle analisi statistiche	Dimensione del campione La dimensione campionaria è stata definita sull'effetto atteso di efficacia, espresso come differenza nella proporzione di <i>responder</i> al T1, dopo 8 settimane di trattamento, nel

	confronto tra il braccio di intervento da remoto con <i>software</i> INFORMA 2.0 e il braccio di controllo attivo. I <i>responder</i> sono definiti come soggetti con un miglioramento sulla scala MoCA di almeno 1.5 punti per il DNCm e di almeno 2.76 punti per il DNCM. Quota di <i>responder</i> ipotizzata nel trattamento: 15% Quota di <i>responder</i> ipotizzata nel controllo attivo: 5% Potenza: 90% Errore alfa: 5% Partecipanti per braccio senza quota di <i>dropout</i>: 188 Quota <i>dropout</i> attesa: 20% Partecipanti da arruolare per braccio di intervento: 235 Numero partecipanti da arruolare: 470 Analisi statistica L'effetto del trattamento sull'<i>endpoint</i> primario (proporzione di responder a T1) sarà valutato con un modello di regressione logistica che stima l'effetto del trattamento tramite odds ratio. Nel modello saranno incluse le variabili di stratificazione (diagnosi clinica DNCm/DNCM e centro clinico) e l'età. Gli endpoint secondari espressi come proporzioni saranno analizzati con gli stessi modelli logistici. Per gli altri endpoint secondari misurati in forma continua verrà utilizzato un modello lineare a effetti misti, considerando le valutazioni a T0 baseline, T1 e follow up T2 e includendo come effetti fissi trattamento, tempo, interazione trattamento-tempo, punteggio basale e le stesse variabili previste per l'analisi primaria. L'analisi primaria sarà condotta sulla popolazione ITT che abbia ricevuto almeno una settimana di trattamento imputando i valori mancanti del MoCA post-trattamento a T1. Saranno condotte analisi di sensibilità replicando l'analisi principale nella popolazione <i>per protocol</i> e ovvero nei partecipanti con aderenza $\geq 80\%$, e nella popolazione dei casi completi (<i>complete case analysis</i>). Infine, saranno svolte analisi per sottogruppi, ripetendo l'analisi principale separatamente nei partecipanti con diagnosi di DNCm o DNCM e in quelli trattati o non trattati farmacologicamente per disturbi cognitivi.
Periodo dello studio	La sperimentazione si svolgerà nel contesto del Fondo per l'Alzheimer e le demenze del triennio 2024-2026