



Título del documento	Uso del 18F-Flutemetamol, <i>Vyzamil</i> , para diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer mediante PET
Tipo de documento	Respuesta rápida
Fecha	7 de mayo de 2020
Autoría	Sara González Alonso OETSPA
Revisión	Carmen Martínez Rodríguez F.E.A. Neurología, Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón
Servicio/Organismo solicitante	Servicio de Medicina Nuclear del HUCA

## 1. INTRODUCCIÓN

La demencia es un síndrome clínico caracterizado por un deterioro cerebral adquirido que afecta a más de un dominio cognitivo, que representa un declinar respecto a un nivel previo y que es lo bastante grave como para afectar al funcionamiento personal, laboral y social. En la mayoría de los casos a la sintomatología cognitiva se añaden síntomas conductuales y psicológicos.

Conocer la causa de una demencia es de enorme trascendencia dado que las opciones terapéuticas y el pronóstico serán muy diferentes. Así, es habitual clasificar la demencia en varios grupos según su etiología: demencias degenerativas (de causa desconocida y en las que la patogenia es una proteïnopatía), demencias secundarias (en las que la causa es un proceso patológico concreto, ya sea vascular, infeccioso, tumoral, carencial, tóxico, entre otros) y, por último, demencias combinadas (en cuya etiopatogenia participa más de una patología).

Las demencias degenerativas representan el grupo más numeroso, alcanzando una tasa superior al 50% de los afectados. Dentro de este grupo, siguiendo un orden de mayor a menor frecuencia, se sitúan la enfermedad de Alzheimer (EA), que puede representar entre un 60% y un 70% de los casos, seguida de la demencia frontotemporal (en los sujetos de edad inferior a los 65 años) y de la demencia con cuerpos de Lewy (entre los mayores de 65 años). Todas ellas comparten las características clínicas de tener una evolución progresiva y de carecer de un tratamiento curativo a día de hoy.

La demencia vascular es la más frecuente dentro del apartado de las demencias secundarias, por lo que una adecuada intervención en los factores de riesgo vascular a lo largo de la vida de las personas se traduce en un descenso de sus cifras de prevalencia e incidencia. No obstante, las series clinicopatológicas nos han enseñado que no es excepcional que varias patologías coexistan y jueguen un papel determinante en la etiología de la demencia, en cuyo caso hablamos de demencia combinada, siendo el ejemplo más común la asociación de enfermedad de Alzheimer y de enfermedad cerebrovascular.

De acuerdo con los estudios realizados en España, la prevalencia de la EA ronda el 0,05% entre las personas de 40 a 65 años; 1,07% entre los 65-69 años; 3,4% en los 70-74 años; 6,9% en los 75-79 años; 12,1% en los 80-84; 20,1 en los 85-89; y 39,2% entre los mayores de 90 años. Tomando los datos poblacionales del INE y aplicando esas cifras de prevalencia, el número de personas afectadas en España supera las 700.000 personas entre los mayores de 40 años. En 2050 el número de enfermos se habrá duplicado y se acercará a los dos millones de personas<sup>1</sup>.

El abordaje de las demencias es una prioridad de salud pública y un problema social y sanitario de primer orden debido a su dimensionamiento, y al impacto social y económico. En este sentido, son diversas las iniciativas, tanto de la Organización Mundial de la Salud (Plan de acción mundial sobre la respuesta de salud pública a la demencia 2017-2025 de la OMS<sup>2</sup>) como de las Instituciones de la Unión Europea (Declaración del Parlamento Europeo sobre las prioridades en la lucha contra la enfermedad de Alzheimer (2010/C 76 E/17)<sup>3</sup>) dirigidas a promover que los Estados se doten de una planificación específica para responder a esta realidad. En el momento actual son varios los países de nuestro entorno europeo, que tienen aprobados sus respectivos planes o estrategias de abordaje del Alzheimer (Suiza, Malta, Noruega, Escocia, Gales, Inglaterra, Israel, Holanda, Francia, Finlandia, Gibraltar, Irlanda e Irlanda del Norte).

## 1.1 Nuevos conceptos

Petersen et col<sup>4</sup> definieron en 1999 el deterioro cognitivo leve (DCL) para clasificar a muchos de los pacientes que consultan a diario en el medio sanitario por quejas cognitivas, sin reunir los criterios de la demencia. Este término hace referencia a las quejas cognitivas del paciente, corroboradas por un informante fiable, que se constatan en una evaluación neuropsicológica formal, pero que no provocan repercusión significativa en la vida diaria del sujeto. En función de los dominios cognitivos afectados se habla de DCL amnésico o no amnésico (en el caso de que sea o no la memoria la función cognitiva deficitaria, respectivamente); además, cada subtipo se subdivide en monodominio o multidominio, según el número de funciones comprometidas. Numerosos estudios publicados concluyen que el riesgo de progresar a demencia, sobre todo tipo Alzheimer, es elevado.

Durante bastantes años los criterios diagnósticos más aceptados para categorizar una supuesta EA han sido los criterios NINCDS-ADRDA<sup>5</sup>, en base a sus datos de fiabilidad diagnóstica. Diferencian entre una EA posible, una EA probable y una EA definitiva; esta última categoría exige demostrar los hallazgos histológicos específicos, mediante el examen neuropatológico, además de cumplir las condiciones para una posible o probable EA.

La aplicación de los criterios NINCDS-ADRDA en la práctica clínica tiene una clara limitación: permite establecer el diagnóstico de la enfermedad cuando el deterioro cognitivo es moderado y reúne criterios de demencia, es decir, años después de aparecer las primeras manifestaciones clínicas, lo que supone un evidente retraso en el diagnóstico del trastorno.

Por ello, en los últimos años se ha vivido la revisión del concepto de enfermedad de Alzheimer y en el 2011 se han publicado unos nuevos criterios diagnósticos a propuesta del National Institute of Aging y de la Alzheimer's Association, los criterios NIA-AA, tanto para el uso clínico diario como para el ámbito de la investigación<sup>6</sup>. Sus objetivos principales son mejorar la precisión diagnóstica y trasladar la posibilidad diagnóstica a estadios más tempranos de la enfermedad.

Así, el Grupo NIA-AA ha conceptualizado la EA como un amplio y continuo espectro clínico, que se compone de tres fases: la fase preclínica o presintomática (con patología cerebral tipo Alzheimer pero sin manifestaciones clínicas)<sup>7</sup>, la fase prodrómica o predemencia o deterioro cognitivo leve debido a la EA (con síntomas clínicos que reúnen los criterios acordados para el síndrome, y sustrato biológico Alzheimer)<sup>8</sup> y, por último, la fase demencia debida a la EA (con clínica acorde a los criterios aceptados para el síndrome, y sustrato patológico Alzheimer)<sup>9</sup>.

La demostración de que existe un sustrato biológico característico de la EA se hace mediante la utilización de biomarcadores (BM), definidos como aquellas variables (fisiológicas, químicas, anatómicas) medibles in vivo que traducen los cambios patológicos específicos de una enfermedad.

El Grupo NIA-AA ha diferenciado dos tipos de biomarcadores de EA, en función del proceso patológico considerado: BM de depósito cerebral de beta-amiloide (niveles bajos de beta-amiloide en LCR; PET amiloide positivo) y BM de daño o degeneración neuronal (niveles elevados de tau total y/o de tau fosforilada en LCR; hipometabolismo en la corteza cerebral

parietotemporal en PET cerebral-18F-FDG; atrofia cerebral focal temporal y/o parietal en la RM cerebral)<sup>6</sup>.

Unos años más tarde, el International Working Group (IWG) clasificó los biomarcadores de EA en dos categorías diferentes<sup>10</sup>: BM patofisiológicos, que expresan los cambios patológicos que se producen en el cerebro (depósito de beta-amiloide y degeneración neurofibrilar); y BM topográficos, que no son específicos de la EA pero que resultan útiles para monitorizar la progresión de la enfermedad (hallazgos en PET-FDG y/o en RM cerebrales).

El papel fundamental de los BM es diferente en cada estadio de la enfermedad. Así, mientras que en la fase de DCL orientan sobre la potencial causa del síndrome, permitiendo o refutando el diagnóstico de “DCL debido a la EA”, en la fase de demencia proporcionan fiabilidad diagnóstica<sup>6</sup>.

También el Grupo NIA-AA ha aportado información sobre los diferentes fenotipos clínicos que la EA puede adoptar, siguiendo el patrón clínico de presentación. Así hablaremos de:

- EA de presentación amnésica (también denominada típica). Representa el 70% de los casos.
- EA de presentación no amnésica (conocida también como atípica), con varias modalidades: lingüística, visuoespacial o disejecutiva.

Por otro lado, la EA se diferencia en dos subgrupos según la edad a la que se inicie la sintomatología. Se habla de una EA temprana cuando se manifiesta antes de los 65 años, en contraposición a la EA tardía, en cuyo caso los síntomas surgen a partir de esa edad.

## 1.2 El retraso en el diagnóstico y el dilema del infradiagnóstico

Es un dato contrastado en la literatura que el diagnóstico de la EA es tardío y que, en una buena parte de los casos, se realiza cuando la persona se encuentra ya en un estado de demencia moderada. Así por ejemplo en el estudio EACE<sup>11</sup> (EA en la consulta especializada) se evaluaron 1.694 pacientes de toda España en el momento del diagnóstico de la enfermedad. El tiempo medio transcurrido entre el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico fue de 28,4 meses, habiéndose producido retrasos en cada una de las fases que componen el proceso diagnóstico.

La importancia del diagnóstico temprano radica no sólo en la disponibilidad o no de un tratamiento farmacológico eficaz, sino que tiene importantes implicaciones personales, familiares y sociales. El diagnóstico en las fases más incipientes puede aportar a la persona que la padece la posibilidad de tomar decisiones cuando todavía es capaz de hacerlo, al tiempo que favorece la planificación y previsión de los cuidados y sus costes, facilitando la organización de la familia y del núcleo cuidador, y posibilitando acciones de prevención secundaria y terciaria. Además, evita vivir una etapa de sufrimiento y desconcierto tanto al enfermo como a la familia por desconocer qué es lo que está sucediendo. Ha de sopesarse también la oportunidad que el diagnóstico de la EA en fases previas a la demencia (presintomática y prodrómica) ofrece para la investigación de nuevos fármacos (ensayos clínicos).

Distintos factores pueden explicar el origen del mencionado retraso que se produce en el diagnóstico de la EA. Son circunstancias que afectan tanto a los usuarios como a los profesionales de la atención social y sanitaria.

Por parte de los usuarios merece una mención especial las carencias en información y en educación sanitaria de la ciudadanía sobre las características de los primeros síntomas. Así se constata con frecuencia que existe una excesiva tendencia a interpretar las quejas iniciales más como cambios propios de la edad que como manifestaciones de enfermedad. También la estigmatización que acompaña a la EA y la ausencia de intervención terapéutica curativa, conlleva a que los propios enfermos y/o sus familiares retrasen o eviten enfrentarse a la realidad del diagnóstico.

En el caso de considerar a los profesionales como posibles determinantes de un retraso en el diagnóstico de la EA es adecuado señalar diversas circunstancias y actitudes. En primer lugar, las peculiaridades de la historia natural de la enfermedad, de origen degenerativo, con un inicio insidioso y un devenir lento, obliga a dejar transcurrir un tiempo de evolución para confirmar la presencia del deterioro cognitivo o funcional respecto a etapas previas, así como para poder descartar una posible relación con eventos transitorios (medicamentos, ingresos, depresión, etc.) que puedan provocar síntomas similares. En segundo lugar, los profesionales, en ocasiones, pueden no estar vigilantes ante los primeros síntomas interpretándolos como meras manifestaciones del envejecimiento, sin darles relevancia suficiente como para iniciar un proceso diagnóstico, hasta que el impacto funcional del cambio cognitivo es muy evidente. La mejor forma de modificar estas conductas es proporcionar formación específica y continuada en temas relacionados con el deterioro cognitivo a todos los profesionales implicados en la atención de las personas con dicha patología. Por otra parte resulta necesario revisar cuáles son los instrumentos de cribado con mejor rendimiento para detectar deterioro cognitivo en fases tempranas y ponerlos en manos de los profesionales.

La Evaluación Neuropsicológica es una herramienta fundamental para la detección temprana y el diagnóstico diferencial del deterioro cognitivo. El estudio MapEA<sup>12</sup>, realizado en España en 2017, ha puesto de manifiesto que la disponibilidad de recursos para la realización de una evaluación neuropsicológica es muy limitada y llamativamente desigual de unas Comunidades Autónomas a otras. Algo similar ocurre con el acceso a las pruebas diagnósticas específicas de la EA (biomarcadores en LCR y PET cerebral-amiloide, entre otros). A modo testimonial conviene dejar constancia de que en la Red Pública de Salud del Principado de Asturias se cuenta con un único profesional neuropsicólogo.

El retraso en el diagnóstico es un problema aún más importante si cabe en los casos en los que la enfermedad se inicia antes de los 65 años de edad. Según la OMS, esta *demencia de inicio temprano* representa hasta un 9% de los casos. En estas personas, la propia circunstancia de la edad puede alejar la sospecha diagnóstica y limitar la prescripción de pruebas complementarias adecuadas, tanto neuropsicológicas como de BM. El retraso en el diagnóstico en pacientes en edad laboral puede tener importantes implicaciones.

Una gran parte de las líneas de investigación actuales en el tratamiento de la EA se basa en la hipótesis de reducir la producción y/o el depósito cerebral de la proteína beta-amiloide, o en su caso de favorecer su eliminación, siendo necesario poder actuar en los estadios más iniciales de

la enfermedad, cuando los pacientes no tienen alteraciones cognitivas<sup>13</sup> y el sustrato lesional es *mínimo*. Para conseguir progresar en el enfoque terapéutico es obligado avanzar en la utilización de los biomarcadores, que permitan seleccionar a los pacientes de manera correcta y en los estadios tempranos de la enfermedad<sup>14</sup>.

### 1.3 Etiología y fisiopatología

La etiología de la EA se desconoce, pero sí se han identificado factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. Entre ellos destacan la edad, los factores genéticos, el estilo de vida y algunos factores de riesgo vascular (HTA) y diabetes mellitus<sup>15</sup>.

Las lesiones histológicas que caracterizan a la EA son las placas seniles o neuríticas (PS) y los ovillos neurofibrilares (ONF). No obstante, la pérdida neuronal, la pérdida de sinapsis y los cambios inflamatorios son otros hallazgos habituales. La propagación lesional sigue un orden constante, preestablecido, en el caso de los ONF (primero en la corteza entorrinal y en el hipocampo; luego, en la corteza asociativa, respetando las áreas corticales motora y sensitiva primarias); por el contrario, las PS siguen un patrón de extensión *caprichoso* y tanto pueden abundar en zonas sin expresión clínica como escasear en regiones con relevancia clínica. La presencia de PS y de ONF en un número suficiente en determinadas áreas corticales son requisitos imprescindibles para el diagnóstico neuropatológico de la EA<sup>16</sup>.

La patogenia de la EA es muy compleja y mantiene abiertas diferentes líneas de investigación, que se pueden concretar en las anomalías en el metabolismo proteico (amiloide y tau), los procesos inflamatorios y oxidativos, el fallo sináptico y la disfunción mitocondrial<sup>17</sup>. No obstante, los puntos más consistentes se enuncian en la hipótesis de la cascada amiloide, descrita por primera vez en 1992 por Hardy e Higgins<sup>18</sup>.

De un modo muy esquemático, la hipótesis amiloidea expresa que tanto los genes determinantes como los de susceptibilidad interfieren, por uno u otro mecanismo, con el metabolismo de la proteína precursora de la amiloide (APP), dando lugar a un incremento de la producción y/o del depósito del péptido beta-amiloide (A $\beta$ ), inicialmente en la forma de fibrillas insolubles A $\beta$ -42 y de oligómeros solubles, formando lo que se conoce con el nombre de placas difusas, localizadas a nivel extracelular. Más tarde, también se deposita A $\beta$ -40, hecho que inicia una cascada de procesos inflamatorios, con activación local de los astrocitos y de la microglia, así como liberación de proteínas de fase aguda; en este momento, las placas amiloides contienen, además de A $\beta$ , dendritas y axones distróficos, astrocitos reactivos, microglia activada y proteínas mediadoras de la inflamación, y pasan a denominarse placas seniles o neuríticas. Ya sea mediante la inflamación, ya sea a través de la propia neurotoxicidad del A $\beta$ , se induce un daño en neuritas y en neuronas, las cuales experimentan cambios en su metabolismo que conduce, al potenciar la hiperfosforilación de la proteína tau por alterar su sistema regulador a expensas de kinasas y fosfatos, a la formación de los ovillos neurofibrilares. Estos procesos, junto a la alteración en la homeostasis del calcio y el daño celular consecutivo a un incremento del estrés oxidativo, abocan finalmente a una pérdida neuronal y de sinapsis, que se traduce en un defecto en la neurotransmisión y, como consecuencia, en la aparición de los síntomas clínicos.

Durante años se ha creído que sólo era neurotóxico el A $\beta$  depositado en las placas; pero investigaciones más recientes apuntan a que los oligómeros solubles pueden ser formas claves



en la cascada patogénica amiloide. Así, los modelos transgénicos en ratones, utilizados para reproducir la EA en el laboratorio, apoyan el papel que se ha asignado al A $\beta$  en la formación de ONF y confirman una sospecha que se ha formulado en los últimos años, que relaciona a formas solubles o prefibrilares de A $\beta$  (oligómeros de A $\beta$ ) como mediadores de la neurotoxicidad existente en la EA. Además, es importante señalar que estas formas solubles correlacionan mejor que las formas insolubles de A $\beta$  con el grado de deterioro cognitivo observado en los pacientes y con la pérdida de sinapsis. Con el paso del tiempo no se ha conseguido formular una hipótesis etiopatogénica sólida que camine separada del metabolismo de la APP y del péptido A $\beta$  y, por el contrario, se han reinterpretado hallazgos, que en su día refutaban la hipótesis amiloide para, finalmente, poderlos incorporar a la misma<sup>19</sup>.

La introducción de biomarcadores en la investigación ha permitido conocer mejor la patogenia de la EA, tanto en aspectos cualitativos como cronológicos. Y en base a la consistencia de la hipótesis de la cascada amiloide en la patogenia de la enfermedad, la presencia de PS en el cerebro de los pacientes podría usarse como BM fisiopatológico de la EA. Sin embargo, es importante señalar que las placas de A $\beta$  se asocian al envejecimiento cerebral normal, a la angiopatía amiloidea cerebral y a otras enfermedades, como el síndrome de Down, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y la diabetes tipo II. De este modo, la presencia de placas de A $\beta$  no es específica de la EA.

Los grupos de expertos NIA-AA e IWG consideran la EA como una entidad clínicobiológica y los criterios diagnósticos que han consensuado buscan establecer una estrecha relación entre fenotipo clínico y sustrato biológico subyacente. Sin lugar a dudas, la utilización de BM en la práctica clínica y en la investigación contribuye a lograr dicho objetivo.

En el año 2018 se ha publicado un nuevo marco conceptual para la investigación en la EA<sup>20</sup>. La innovación de estos criterios de investigación con respecto a los de 2011<sup>7</sup> radica en que la EA pasa a definirse de manera estrictamente biológica, es decir mediante el perfil de BM, sin tener en cuenta el fenotipo ni el estadio clínico. Este nuevo marco conceptual está ideado para su aplicación en estudios de investigación. La Sociedad Española de Neurología tampoco recomienda el diagnóstico preclínico de EA en la práctica clínica habitual<sup>21</sup>.

#### **1.4 Descripción de los biomarcadores de imagen patofisiológicos, PET-amiloide: flutemetamol**

Las técnicas de Tomografía de Emisión de Positrones (conocida por las siglas inglesas PET, positron emission tomography) y la de emisión de fotones (de igual manera denominada SPECT, single-photon emission computed tomography) se basan en la introducción de moléculas marcadas radiactivamente, de vida media muy corta, que emiten positrones o fotones que son recogidos por un sistema de rastreo. Las señales detectadas son analizadas y los datos procesados, produciéndose registros de densidad y mapas de localización (imágenes cerebrales). Proporcionan información sobre flujo sanguíneo, captación celular de glucosa, receptores para determinados neurotransmisores, enzimas relacionadas con la neurotransmisión, como las colinesterasas, etc. Estas técnicas tratan de poner de manifiesto alteraciones bioquímico-funcionales que están en la base de la patogenia de cada enfermedad.

Actualmente se dispone de tres trazadores para su uso clínico: florbetapir, florbetaben y flutemetamol. Estos trazadores marcan de forma precisa la carga de A $\beta$  cerebral. La positividad

de la PET-amiloide con cualquiera de estos 3 trazadores se corresponde con una presencia moderada o alta de placas neuríticas en el estudio neuropatológico. Debido a que la presencia de amiloide cerebral es una condición necesaria pero no suficiente para el diagnóstico de la EA, la PET-amiloide tiene una utilidad diagnóstica mayor para la exclusión de la EA, con alto valor predictivo negativo, que para el diagnóstico positivo de la EA, con un valor predictivo positivo sólo moderado.

La interpretación de los estudios PET-amiloide, se realiza mediante una valoración visual estructurada basada en instrucciones detalladas, claras y específicas que requieren de un entrenamiento previo presencial u on-line. La interpretación es binaria, es decir, los estudios se clasifican como positivos (densidad elevada o moderada de placas corticales de  $\beta$ -amiloide), o negativos (ausencia o densidad escasa de placas corticales de  $\beta$ -amiloide).

La edad del sujeto es un factor que, desde los primeros estudios realizados, se ha demostrado que influye en la incidencia de resultados de PET-amiloide positivos independientemente del estado cognitivo de los pacientes. Alrededor de un 5% de individuos sanos entre 50 y 60 años son amiloide positivos, mientras que más del 50% de individuos mayores de 80 años son amiloide positivos. De entre los factores de riesgo, los portadores de un genotipo APOE4 presentan una carga amiloide frontal aumentada respecto a los no portadores<sup>22</sup>.

En su ficha técnica aclaran que Flutemetamol debe utilizarse en combinación con la evaluación clínica. Se conoce que existe un riesgo de resultados falsos positivos (cuando los estudios en pacientes sin placas neuríticas se califican como positivos), por lo que las exploraciones con Flutemetamol no deben usarse por sí solas para diagnosticar una EA, sino junto con una evaluación clínica del paciente. Un estudio PET negativo indica densidad escasa o ausencia de placas neuríticas, siendo incompatible con un diagnóstico de enfermedad de Alzheimer.

## **2. ¿ES UNA PRESTACIÓN DE LA CARTERA DE SERVICIOS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD?**

### 5.2 Otros procedimientos diagnósticos y terapéuticos

5.2.5 Medicina nuclear diagnóstica y terapéutica, incluida la tomografía por emisión de positrones (PET), y combinada con el TC (PET-TC), en indicaciones oncológicas de acuerdo con las especificaciones de la ficha técnica autorizada del correspondiente radiofármaco.

Pero no hay referencia a este radiofármaco en particular.

## **3. ¿HAY INFORME DE EVALUACIÓN REALIZADO POR UNA AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TS O GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA ACTUALIZADAS?**

El Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social concretó en el Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias<sup>1</sup> las líneas de trabajo que se desarrollarán en España en los próximos años (2019-2023). El Plan se presentó a la Comisión Delegada del Consejo Territorial de Servicios Sociales y del Sistema para la Autonomía y Atención a la Dependencia, así como al Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.





Se han identificado dos guías, *Guía diagnóstica y terapéutica de la Sociedad Española de Neurología 2018. Guía oficial de práctica clínica en demencias*<sup>21</sup> y *Guía clínica de utilización de PET Amiloide*<sup>23</sup>. Y también los criterios publicados por los grupos de expertos internacionales en EA: el National Institute of Aging-Alzheimer Association (NIA-AA)<sup>6,7,8,9</sup> y el International Working Group (IWG)<sup>10</sup>.

Se realizaron dos búsquedas en la literatura científica siguiendo la metodología para búsquedas rápidas:

1. [NHS Centre for Reviews and Dissemination \(CRD\)](#), que incluye
  - a. [-DARE \(Database of Abstracts of Reviews of Effects\)](#): contiene resúmenes de artículos que valoran y sintetizan RS de efectividad.
  - b. [-NHS EED](#): contiene resúmenes de artículos sobre evaluaciones económicas de intervenciones en atención sanitaria.
  - c. [-HTA \(Health Technology Assessment\)](#): contiene informes de evaluación de tecnologías sanitarias e información de proyectos en curso realizados por las mismas agencias.
  - d. [-INAHTA](#): informes de otras agencias o unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Incluye los informes de la Red Española de Agencias de EvTS.
  - e. [-EuroScan International Network](#): informes de tecnologías nuevas y emergentes.
2. [Biblioteca Cochrane Plus](#)

Dada la calidad de las GPC y que en la búsqueda sólo se localizaron dos artículos, un informe de evaluación de Hayes de 2017 (al que no es posible acceder debido a su altísimo precio) y una revisión sistemática sobre el uso del flutemetamol para diagnosticar enfermedad de Alzheimer en pacientes con deterioro cognitivo leve, que no coincide con la solicitud de este informe, por tanto, los siguientes epígrafes están basados en las GPCs mencionadas.

### 3.1 Eficacia clínica y seguridad del PET amiloide Flutemetamol

El programa de desarrollo clínico inicial de Flutemetamol (18F) inyectable evaluado por las agencias regulatorias incluyó un total de 761 sujetos de Europa, Japón y EE UU en 10 ensayos clínicos de fase I, II y III.

Se realizó un estudio pivotal en 68 pacientes terminales con el objetivo de establecer la eficacia diagnóstica de flutemetamol para detectar la densidad de placas neuríticas corticales. Se compararon los resultados en la prueba PET con la densidad de placas neuríticas medida en cortes de ocho regiones cerebrales predefinidas, obtenidas en la autopsia de los pacientes. El estudio anatomopatológico incluyó, entre otras, las regiones de los criterios CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease). No se determinó el estado cognitivo de los sujetos. En todos los casos, una lectura ciega de las imágenes PET por 5 lectores resultó en una sensibilidad del 86% (IC 95%: 72, 95) y una especificidad del 92% (IC 95%: 74, 99) considerando el resultado de la mayoría de los lectores.

La sensibilidad y especificidad de flutemetamol para determinar el depósito de A $\beta$  se estudió en mayor profundidad en un estudio adicional, donde un grupo distinto de lectores ciegos, 11 formados mediante una aplicación electrónica, interpretó las imágenes de los mismos 68 pacientes seguidos hasta la autopsia del estudio pivotal. Se utilizaron los resultados anatomopatológicos del estudio pivotal anterior. La sensibilidad y especificidad fue del 93% (IC 95%: 81, 99) y del 84% (IC 95%: 64, 96) respectivamente, considerando el resultado de la mayoría de los lectores.

En un estudio de reevaluación que incrementó la población estudiada del estudio pivotal en 38 sujetos adicionales con autopsia (106 pacientes en total), la sensibilidad y especificidad para detectar una densidad moderada-frecuente de placas neuríticas de A $\beta$  en el análisis principal fue del 91% (IC 95%: 82,96) y del 90% (IC 95%: 74, 98) respectivamente considerando las lecturas mayoritarias (al menos 3 de 5 lectores tras seguir una formación electrónica). En un análisis secundario que usó como patrón de referencia la región con mayor presencia de placas neuríticas de las 3 áreas neocorticales inicialmente recomendadas por CERAD, la sensibilidad fue del 92% (IC 95%: 83,97) y la especificidad del 88% (IC 95%: 71, 97).

En un estudio longitudinal, 232 pacientes diagnosticados clínicamente de deterioro cognitivo leve de tipo amnésico (DCLa) fueron sometidos a un estudio PET con flutemetamol y seguidos durante 36 meses para evaluar la relación entre las imágenes con flutemetamol y los cambios de diagnóstico. En 98 (42%) de los 232 pacientes el estudio de flutemetamol fue anormal (positivo). De los 232 pacientes incluidos, 224 fueron revisados al menos una vez por un comité independiente y fueron incluidos en el análisis. En el seguimiento de los 36 meses, 81 (35%) convirtieron a EA clínica. De los 97 pacientes con DCLa con un estudio PET positivo y al menos una evaluación del comité, 52 (54%) fueron clasificados clínicamente como conversores a EA clínica a los 36 meses, en comparación con 29 (23%) de los 127 que habían tenido un estudio negativo y al menos una evaluación por el comité. A los 36 meses, la sensibilidad de los estudios de flutemetamol (18F) para predecir la conversión de DCLa a EA en 81 conversores fue del 64% (IC 95%: 54,75) y la especificidad en 143 no conversores fue del 69% (IC 95%: 60,76). En base a las lecturas mayoritarias, los cocientes de probabilidad positivo y negativo fueron 2,04 y 0,52

respectivamente. El diseño de este estudio no permite estimar el riesgo de progresión de DCLa a EA clínica.

En conclusión, los estudios pivotaes de fase III han demostrado que los evaluadores formados pueden interpretar exactamente las imágenes de PET con Flutemetamol, con una sensibilidad y especificidad altas para detectar la presencia o ausencia de placas de A $\beta$ . Esta elevada precisión y fiabilidad se observó en gran medida sin necesidad de imágenes anatómicas adicionales para facilitar la interpretación, aunque las imágenes de TC o RM sí pueden ayudar a interpretar la PET si se sospecha la presencia de atrofia. Es importante señalar que hubo un grado elevado de acuerdo diagnóstico entre los distintos evaluadores y que el diagnóstico fue coherente en cada uno de ellos.

Los valores altos de VPP y VPN que se asocian a la interpretación de la PET con Flutemetamol indican que, en la práctica clínica, una elevada proporción de pacientes se clasificarán correctamente en términos del amiloide cerebral, lo que podría redundar en un diagnóstico más preciso. Esto es especialmente importante al considerar el VPN, pues la ausencia de placas de A $\beta$  puede excluir el diagnóstico de EA.

Para poder confiar en la fiabilidad de una herramienta diagnóstica en la clínica, es importante entender por qué pueden producirse interpretaciones falsas. El ulterior análisis de las interpretaciones falsas positivas que se produjeron en los ensayos clínicos de Flutemetamol (18F) Inyectable ha indicado la contribución de la captación de Flutemetamol (18F) por placas difusas. Las placas difusas, que son frecuentes en los trastornos con cuerpos de Lewy, se incluyen ahora en la evaluación neuropatológica de la EA.

En general, Flutemetamol inyectable se tolera bien: cinco de 761 pacientes han presentado acontecimientos adversos graves, considerándose uno de ellos (reacción alérgica) como relacionado con la administración del fármaco.

En el 2016, la Asociación Americana de Alzheimer junto con la Sociedad Americana de Medicina Nuclear publicaron unas guías internacionales<sup>24,25</sup> sobre el uso apropiado de la PET de amiloide. La Sociedad Española de Neurología (SEN) junto con la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SEMNUM) definieron unos criterios para identificar a los pacientes más adecuados para someterse a una PET de amiloide y publicaron unas recomendaciones del uso de la PET de amiloide en la evaluación del deterioro cognitivo en enfermedades neurodegenerativas<sup>22</sup>.

### 3.2 Guía clínica de utilización de PET de amiloide

El documento de consenso de la SEN y la SEMNUM<sup>22</sup>, la guía española anteriormente señalada<sup>23</sup>, al igual que las internacionales<sup>24,25</sup>, aclaran el uso apropiado de la PET de amiloide. Se acuerda que ésta tiene una utilidad en un grupo reducido de pacientes con deterioro cognitivo en los que se sospecha EA entre otras posibilidades diagnósticas y en los que la demostración de la presencia o ausencia de depósitos de amiloide puede modificar el manejo clínico. Este hecho implica que se debe realizar una evaluación completa de los pacientes para demostrar

objetivamente el deterioro cognitivo y descartar otras causas que puedan justificar la sintomatología.

Las fuentes comentadas aclaran que no serían recomendaciones para el uso de la PET de amiloide:

- Pacientes con EA típica.
- Pacientes con quejas subjetivas de memoria o sin déficit cognitivo objetivado.
- Individuos asintomáticos (habitualmente con una historia familiar de EA o preocupados por sufrir la enfermedad).
- Determinar la fase de la enfermedad.
- Indicaciones no médicas (por ejemplo, razones laborales, legales o financieras).

La PET de amiloide puede tener una utilidad en la evaluación de sujetos con deterioro cognitivo/demencia de inicio temprano, casos con DCL amnésico con inicio antes de los 75 años en que otras pruebas complementarias no hayan podido descartar o confirmar con suficiente certeza la EA, y para el estudio de algunos pacientes con presentaciones atípicas de EA.

Además aconsejan que antes de solicitar una PET de amiloide se debe haber caracterizado adecuadamente el síndrome clínico y haber descartado otras causas que puedan justificar la sintomatología.

También en la Guía oficial de práctica clínica en demencias de la Sociedad Española de Neurología<sup>21</sup> se considera adecuado el uso de la PET-amiloide en:

- DCL persistente o progresivo de etiología no aclarada
- Curso atípico o presentación mixta (EA posible)
- Demencia de inicio temprano (menores de 65 años)

No se considera apropiado la realización de PET-amiloide en las siguientes circunstancias:

- EA probable con edad de inicio típica
- Para evaluar la gravedad de la demencia
- Cuando el único motivo es la presencia de historia familiar de EA, la positividad para APOE4 o la sospecha de ser portador de una mutación para EA
- Sujetos asintomáticos o sin déficit cognitivo objetivado en la exploración.
- Para uso legal, cobertura de seguros, cribado de salud para selección de empleo y otros usos no médicos.

La población diana para usar esta tecnología, tal como recoge la solicitud, es solo una fracción de la total en la que se sospecha EA, ya que se restringe a aquellos casos en los que la evaluación clínica y otras pruebas no permitan establecer el diagnóstico, persistiendo dudas al respecto. Se estima en unos 12-24 pacientes/año.

### 3.3 Costes

La EA supone una considerable carga para los sistemas de salud; alrededor del 40 % de los costes totales asociados al tratamiento de la EA y las demás demencias es atribuible a la necesidad de

tratamiento formal e institucionalización. Además, la dolencia supone una considerable carga a largo plazo para pacientes, familias y cuidadores. El coste añadido de realizar un PET con 18F-Flutemetamol (coste unitario 991,00 €) resulta relativamente pequeño comparado con el coste de todo el proceso. Se estima un coste anual de 23.874,000 € por la utilización del Flutemetamol según los datos presentados por el solicitante.

La adición de Flutemetamol al proceso diagnóstico de algunas demencias aumenta el gasto directo debido al coste adicional que supone la PET. Sin embargo, los costes adicionales incurridos debido a la PET pueden compensarse en parte por el ahorro conseguido gracias a una utilización de recursos más adecuada, dando lugar a un impacto presupuestario general mínimo. Los ahorros directos e indirectos posteriores, como los asociados a la detección más precoz y precisa de la EA, también deben tenerse en cuenta al evaluar el valor de la PET con Flutemetamol.

En España, en 2018, el grupo de Weidlich<sup>26</sup> realizó un estudio de coste-efectividad de Flutemetamol en comparación con la práctica médica previa (diagnóstico clínico y análisis de LCR). Su resumen se transcribe a continuación:

### ***Cost-effectiveness of using [18f] flutemetamol in the clinical evaluation of patients with mild cognitive impairment or suspected dementia in Spain***

**Objectives:** Assessment of beta-amyloid plaque presence -a neuropathological hallmark of Alzheimer's disease (AD)- can inform diagnosis and management decisions in patients with cognitive impairment. The objective was to estimate the cost-effectiveness of Positron Emission Tomography (PET) imaging with [18F] Flutemetamol to determine beta-amyloid neuritic plaque presence in patients aged 40e79 years with mild cognitive impairment (MCI) or suspected dementia in Spain.

**Methods:** A cost-effectiveness analysis was conducted to compare standard work-up (SWU; clinical assessment and structural imaging) plus [18F] Flutemetamol-PET with SWU alone and with SWU plus cerebral spinal fluid (CSF) analysis. A Markov model was developed with health states reflecting MCI ± underlying AD, different AD severities and other dementia. It considered direct and indirect costs associated with evaluation, treatment, institutionalization and productivity loss, and compared outcomes in terms of correct diagnoses and quality-adjusted life years (QALYs) over a lifetime.

**Results:** Addition of [18F] Flutemetamol-PET achieved a higher proportion of correct diagnoses compared with SWU alone or SWU plus CSF (90.4% vs 68.7% vs 75.7%). Cost per QALY gained with addition of [18F] Flutemetamol-PET was €19.017 versus SWU alone and €28.371 versus SWU plus CSF in patients aged 40-79 years. In younger patients (40-64 years) cost per QALY gained with [18F] Flutemetamol-PET was €15.069 versus SWU alone and €22.647 versus SWU plus CSF. Considering only direct costs, cost per QALY gained with [18F] Flutemetamol-PET versus SWU alone and versus SWU plus CSF were €39.735 and €58.443, respectively, in patients aged 40-79 years.

**Conclusions:** Compared to SWU or SWU plus CSF, SWU plus [18F] Flutemetamol-PET enables optimal evaluation in a larger number of patients with MCI or suspected dementia. Additionally,

according to the commonly used willingness to-pay threshold in Spain (€30,000 per QALY), from a societal perspective [18F] Flutemetamol-PET is cost-effective versus SWU and versus CSF in patients aged 40-79.

#### 4. ¿SE HAN ENCONTRADO OTROS ESTUDIOS QUE PUEDAN APORTAR INFORMACIÓN RELEVANTE?

NICE aclara que los criterios clínicos básicos de la demencia de la EA seguirán siendo la piedra angular del diagnóstico en la práctica clínica, pero se espera que las pruebas de los biomarcadores mejoren la especificidad fisiopatológica del diagnóstico de la demencia de la EA<sup>27</sup>.

El estudio *Mapa de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias en España*<sup>12</sup> ha permitido detectar los principales puntos susceptibles de cambio y optimización tanto en gestión, organización y coordinación de los recursos como en información y formación de las personas implicadas. Además, el estudio ha revelado que en España se dan las condiciones necesarias tanto de disponibilidad de profesionales implicados y capacitados como de existencia de potenciales recursos diagnósticos y asistenciales para encarar este margen de mejora mediante la aprobación y el desarrollo del Plan Nacional de Alzheimer<sup>1</sup>.

#### 5. PRINCIPALES CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Mejorar el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer en fases iniciales de su evolución o en formas de presentación atípica, tal como recomiendan las guías nacionales e internacionales, es posible con el uso del 18F-Flutemetamol. Este radiofármaco permite obtener imágenes diagnósticas in vivo, mediante tomografía por emisión de positrones (PET), de la densidad de placas neuríticas de A $\beta$  dentro del cerebro en pacientes con una evaluación clínica previa exhaustiva.

Las exploraciones con Flutemetamol no deben usarse por sí solas para diagnosticar demencia, y en concreto EA, sino junto con una evaluación clínica del paciente y siempre ciñéndose a las indicaciones específicas para un uso adecuado de esta tecnología en base a un protocolo acordado entre el Servicio de Medicina Nuclear y las Unidades de Neurología de la Conducta y Demencias o Consultas Monográficas de Demencia integradas en el Servicio de Neurología.

Es imprescindible la formación de los profesionales que vayan a interpretar estos estudios y que las peticiones se adecúen a los casos recogidos en el protocolo.

La PET de amiloide puede tener una utilidad en la evaluación de sujetos con deterioro cognitivo/demencia temprano, en el estudio de casos con DCL amnésico con inicio antes de los 75 años en los que otras pruebas complementarias no hayan podido descartar o confirmar con suficiente certeza la EA y en el estudio de algunos pacientes con presentaciones atípicas de EA. Antes de solicitar una PET de amiloide se debe haber caracterizado adecuadamente el síndrome clínico y haber descartado otras causas que puedan justificar la sintomatología.



Además el índice de relación coste-utilidad podría ser favorable, máxime en cuanto se puede compensar el aspecto negativo con el establecimiento de nuevas terapias preventivas o retardatorias del proceso patológico en fases tempranas.

## 6. CONSIDERACIONES PARA NUESTRA COMUNIDAD

A nivel organizativo, su incorporación no requiere más personal ni inversión en equipos diagnósticos de alta tecnología.

Las indicaciones para el uso de esta nueva tecnología deben ser recogidas en un protocolo de forma precisa y poder hacer un seguimiento del mismo.

Los protocolos deberían ser elaborados por profesionales de los Servicios de Medicina Nuclear y de los Servicios de Neurología (miembros de las Unidades de Neurología de la Conducta y Demencias o de Consultas Monográficas). Dentro de este protocolo sería importante también recoger una vez que el paciente se ha diagnosticado de EA, si se puede beneficiar de un programa de estimulación cognitiva integral que trate de modular el curso evolutivo de la enfermedad y potenciar el tratamiento farmacológico tal como recoge el plan estatal.

La importancia del diagnóstico temprano radica no sólo en la disponibilidad o no de un tratamiento farmacológico eficaz, sino que tiene importantes implicaciones personales, familiares y sociales. El hecho de comunicar el diagnóstico a la persona que haya expresado su deseo de conocerlo es el primer paso para garantizar el respeto y el cumplimiento del principio bioético de autonomía. El protocolo debe recoger un consentimiento informado adecuado previo a la realización de la prueba y la comunicación de los resultados debe regirse por los principios bioéticos de autonomía, no maleficencia y beneficencia.

El diagnóstico en las fases más incipientes puede aportar a la persona la posibilidad de tomar decisiones cuando todavía es capaz de hacerlo, al tiempo que favorece la planificación y previsión de los cuidados y sus costes, facilitando la organización de la familia y el núcleo cuidador. Además posibilita acciones de prevención secundaria y terciaria.

Cabría tener en cuenta que la detección de la EA en pacientes jóvenes o en las primeras fases posibilitaría su inclusión en ensayos clínicos de nuevos medicamentos, lo que contribuiría a la investigación del tratamiento de la enfermedad.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup> Plan Integral de Alzheimer y otras demencias.

<sup>2</sup> Plan de acción mundial sobre la respuesta de salud pública a la demencia (2017-2025) de la OMS. Aprobado el 29 de mayo de 2017

<sup>3</sup> Declaración del Parlamento Europeo sobre las prioridades en la lucha contra la enfermedad de Alzheimer (2010/C 76 E/17).

<sup>4</sup> Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56, 303-308.

<sup>5</sup> McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-944.

<sup>6</sup> Jack Jr, C. R., Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., . . . Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 257-262.

<sup>7</sup> Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., . . . Montine, T. J. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 280-292.

<sup>8</sup> Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., . . . Petersen, R. C. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 270-279.

<sup>9</sup> McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack Jr, C. R., Kawas, C. H., . . . Mayeux, R. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 263-269.

<sup>10</sup> Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J.L., Blennow, K., et al. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. *Lancet Neurology*, 13, 614-29.

<sup>11</sup> Poveda, J. A., Baquero, M., González-Adalid Guerreiro, M. (2013). Estadio evolutivo de los pacientes con enfermedad de Alzheimer que acuden a la consulta especializada en España. *Estudio EACE. Neurología*, 28(8), 477-487.

<sup>12</sup> Martínez-Lage, P., Martín-Carrasco, M., Arrieta, E., Rodrigo, J., y Formiga, F. (2017). Mapa de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias en España. Proyecto MapEA. *Revista Española de Geriátria y Gerontología*.

<sup>13</sup> Kozin Sa, Barykin EP, Mitkevich Va, Makarov AA. Anti-amyloid Therapy of Alzheimer's Disease. *Current Sate and Prospects. Bio-chemistry (Mosc)* 2018 Sep; 83(9): 1057-1067.

<sup>14</sup> National Institute for Health and Care Excellence. *Dementia: Supporting people with dementia and their carers in health and social care (NICE clinical guideline 42)*.2006; (November). Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg42>

<sup>15</sup> Prince, M. J. (2014). *World Alzheimer Report 2014: dementia and risk reduction: an analysis of protective and modifiable factors*.

<sup>16</sup> Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, 82(4), 239-259.

<sup>17</sup> Querfurth, H. W., & LaFerla, F. M. (2010). Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 362(4), 329-344. doi: 10.1056/NEJMra0909142

<sup>18</sup> Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*.

<sup>19</sup> Hardy, J., & Selkoe, D. J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297(5580), 353-356.

<sup>20</sup> Jack, C.R., Bennettb, D.A., Blennowc, K., Carrillod, M.C., Dunne, B., Haerberleinf, S.B., Holtzmang, D.M., Jagusth, W., Jesseni, F., Karlawishj, J., Liuk, E., Molinuevo, J.L., I, Montinem, T., Phelps, C., Rankino, K.P., Rowep, C.C., Scheltensq, Siemersr, E., Snyderd, H.S., Sperlings, R. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14: 535-562.

<sup>21</sup> Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2018. 5. Guía oficial de práctica clínica en demencias © 2018, Sociedad Española de Neurología. ISBN: 978-84-17372-34-7. Depósito Legal: M-36109-2018.



- 
- <sup>22</sup> Arbizu, J., García-Ribas, G., Carrió, I., Garrastachu, P., Martínez-Lage, P., Molinuevo, J.L. (2015) Recommendations for the use of PET imaging biomarkers in the diagnosis of neurodegenerative conditions associated with dementia: SEMNIM and SEN consensus. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.*,34(5): 303-313.
- <sup>23</sup> Lleó Bisa, A., Lladó Plarrumaní, A., Camacho, V., Lomeña, F., Lorenzo, C. (2016). Guía Clínica de utilización de PET de Amiloide en la Evaluación del Deterioro Cognitivo. Societat Catalana de Neurologia, Societat Catalana de Medicina Nuclear i Imatge Molecular. GRUP D'ESTUDI DE LA COGNICIÓ I LA CONDUCTA.
- <sup>24</sup> Johnson, K.A., Minoshima, S., Bohnen, N.I., Donohoe, K.J., Foster, N.L., Herscovitch, P., Karlawish, J.H., Rowe, C.C., Hedrick, S., Pappas, V., Carrillo, M.C., Hartley, D.M. (2013). Amyloid Imaging Task Force of the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging. Update on appropriate use criteria for amyloid PET imaging: dementia experts, mild cognitive impairment, and education. *Alzheimer's & Dementia*, 9(4): e106-9.
- <sup>25</sup> Johnson, K.A., Minoshima, S., Bohnen, N.I., Donohoe, K.J., Foster, N.L., Herscovitch, P., Karlawish, J.H., Rowe, C.C., Carrillo, M.C., Hartley, D.M., Hedrick, S., Pappas, V., Thies, W.H. (2013). Alzheimer's Association; Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; Amyloid Imaging Taskforce. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *Alzheimer's & Dementia*, 9(1): e-1-16.
- <sup>26</sup> Weidlich, F.D. et al. PMD102 - Cost-effectiveness of using [18f]flutemetamol in the clinical evaluation of patients with mild cognitive impairment or suspected dementia in Spain. *Value in Health*, Volume 21, S260
- <sup>27</sup> Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. NICE guideline [NG97] Published date: June 2018.