

# Vacuna para la prevención de la enfermedad de Alzheimer

Informe de síntesis de tecnología  
emergente

Vaccine for the prevention of  
Alzheimer's disease. *Executive  
summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA 2007/2-3

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN



Ministerio de Ciencia e Innovación

AETSA  
Agencia de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias  
Instituto  
de Salud  
Carlos III



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y POLÍTICA SOCIAL

Plan de Calidad  
para el Sistema Nacional  
de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA  
CONSEJERÍA DE SALUD



Impreso en cartulina FSC y papel fabricado con pasta libre de madera

# Vacuna para la prevención de la enfermedad de Alzheimer

Informe de síntesis de  
tecnología emergente

Vaccine for the prevention of  
Alzheimer's disease. *Executive  
summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA 2007/2-3

Ruiz Aragón, Jesús

Vacuna para la prevención de la enfermedad de Alzheimer. Informe de síntesis de tecnología emergente. Román Villegas Portero – Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2010.

21 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad y Política Social. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Enfermedad de Alzheimer / prevención y control 2. Proteína beta amiloide / inmunología I. Villegas Portero, Román II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad y Política Social. IV. España. Ministerio de Ciencia e Innovación.

**Autores:** Jesús Ruiz Aragón, Román Villegas Portero

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

**Edita:** Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía  
Avda. de la Innovación s/n  
Edificio RENTA SEVILLA - 2ª PLANTA  
41020 Sevilla  
España – Spain

**ISBN:** 978-84-96990-50-0

**NIPO:** 477-10-030-3

**Depósito Legal:** SE-5346-2010

**Imprime:** Gandulfo impresores, Sevilla.

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

# Vacuna para la prevención de la enfermedad de Alzheimer

Informe de síntesis de  
tecnología emergente

Vaccine for the prevention of  
Alzheimer's disease. *Executive  
summary*



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACION



Ministerio de Ciencia e Innovación

AIE Agencia de Evaluación  
Instituto  
de Salud  
Carlos III  
IIS de Tecnologías Sanitarias



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y POLÍTICA SOCIAL

Plan de **Calidad**  
para el Sistema Nacional  
de Salud



# Conflicto de Interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

# Índice

Puntos clave	7
Executive Summary	9
Objetivos	11
Metodología	13
Descripción de la tecnología	15
Resultados	19
Estudios en marcha	19
Aspectos económicos	21
Referencias	23
Anexo 1. Estrategia de Búsqueda	25



# Puntos clave

La enfermedad de Alzheimer se desencadena por la acumulación en ciertas zonas del cerebro de placas insolubles de proteínas amiloides, produciendo demencia, seguida de un continuo deterioro mental.

Para evitar o retrasar la aparición de la enfermedad se investigan vacunas que imiten la producción del péptido amiloide, estimulando al sistema inmune a la fabricación de anticuerpos, y que sean seguras, minimizando los posibles efectos adversos.

No se han localizado ensayos clínicos ni estudios de evaluación económica que revelen resultados de seguridad, eficacia y costes de esta nueva tecnología.

Existen numerosos estudios en fase experimental, que investigan nuevas moléculas para la creación de posibles medidas profilácticas para este tipo de demencia.



# Executive summary

**Title:** Vaccine for the prevention of Alzheimer's disease.

**Authors:** Jesús Ruiz Aragón, Román Villegas Portero

**Key Points.** Alzheimer's disease is caused by the accumulation in certain areas of the brain of insoluble amyloid protein plaques, causing dementia, followed by steady mental deterioration.

To prevent or delay the onset of the disease are investigated vaccines that mimic the amyloid peptide production, by stimulating the immune system making antibodies, which are safe, minimizing the possible adverse effects.

No clinical trials have been located or economic evaluation studies that reveal results of safety, efficacy and cost of this new technology.

There are numerous studies in experimental stage, investigating new molecules for the creation of possible prophylactic measures for this type of dementia.



# Objetivos

Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:

- Detectar precozmente nuevas tecnologías o cambios en las existentes con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
- Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- Elaborar recomendaciones dirigidas a los diferentes niveles de decisión del Sistema Sanitario.
- En estos casos, los objetivos específicos se centran en valorar la eficacia y seguridad de una vacuna para la prevención de la enfermedad de Alzheimer.



# Metodología

La metodología se basó en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Nacional de Salud.

La búsqueda se centró en localizar ensayos clínicos aleatorizados y estudios de pruebas diagnósticas, y las bases de datos usadas fueron: MedLine, EMBASE y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library. También se buscó en la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la Food and Drug Administration (FDA), la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA), la Red Europea de Detección Precoz de Tecnologías (EuroScan) y el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrial.gov>). Se consultaron revistas propias de la especialidad como “Neurodegenerative Disease”, “Neurology”, “Current Alzheimer Research”, “Journal of Alzheimer’s Disease” y “American Journal of Alzheimer’s Disease and Other Dementias”.

La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1.

Se realizó un análisis crítico utilizando la escala de Jadad y CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*).



# Descripción de la tecnología

## Nombre de la tecnología

Vacuna para la prevención de la enfermedad de Alzheimer

## Descripción de la tecnología

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que produce una demencia progresiva en la edad adulta y conduce a una incapacidad absoluta, y en un plazo generalmente inferior a veinte años, genera complicaciones pudiendo ocasionar la muerte<sup>1</sup>.

La enfermedad se desencadena por la producción excesiva de péptidos amiloides beta (Ab), que forman unos depósitos de proteínas insolubles, con aspecto de almidón, llamadas placas amiloides, y que destruyen las conexiones neuronales en ciertas zonas del cerebro. Esto da lugar a una pérdida de memoria, seguida de un continuo deterioro mental<sup>2,3</sup>.

Para evitar o retrasar la aparición de la enfermedad, se investiga con vacunas que imiten la producción del péptido, para estimular así al sistema inmune a la fabricación de anticuerpos contra este, para intentar así disolver y eliminar la placa<sup>4,5</sup>.

En el año 2000 ya fracasó una primera vacuna, debido a que utilizaba una proteína natural similar al péptido, y que ocasionaba en algunos pacientes síntomas de meningoencefalopatía e inflamación cerebral, por lo que se suspendieron las investigaciones<sup>6,7</sup>.

Posteriormente se ha desarrollado la “AN-1792”, vacuna sintética de la proteína natural beta amiloide (Ab). Tras superar los estudios en fase I, los ensayos en fase II se suspendieron debido a las reacciones adversas que se presentaron en los pacientes, principalmente meningoencefalitis<sup>8,9</sup>.

Los laboratorios “Elan y Wyeth” ensayan con una nueva vacuna “ACC-001” en fase I, que induce una respuesta para la formación de anticuerpos sumamente específica a la proteína beta amiloide. El objetivo es aclarar las zonas de placas amiloides reduciendo los efectos secundarios como la inflamación del sistema nervioso central.

Otras líneas de investigación se centran en la inmunización pasiva, mediante los anticuerpos monoclonales, como “AAB-001”, que capturan y aclaran los restos de péptido Ab. Estos ensayos se encuentran en fase II.

Las últimas investigaciones se basan en la creación de vacunas a partir de trozos antigénicos del péptido, llamados mimotopes, como es la vacuna “Affito-

pe<sup>7</sup>. También se investiga la vehiculación del péptido mediante el empleo de ADN viral, en vez de utilizar el propio péptido Ab para estimular la producción de anticuerpos, utiliza un fragmento de ADN que codifica para el péptido Ab<sup>10-12</sup>.

## Estado de desarrollo de la tecnología

La vacuna se halla en fase experimental. Actualmente se desarrollan ensayos clínicos en fase I y II.

Existen numerosos ensayos preclínicos con nuevas moléculas, que podrían ejercer, en un futuro, como potenciales vacunas.

## Difusión

Están en fase experimental y todavía no han sido aprobadas por las autoridades.

## Tecnologías alternativas

Aunque no existe un tratamiento curativo de la enfermedad de Alzheimer, en la actualidad existen fármacos como anticolinesterásicos y memantina que reducen la velocidad del deterioro cognitivo y prolongan la capacidad funcional.

# Características clínicas

## Tipo de tecnología

Prevención

## Ámbito de aplicación de la tecnología

Hospital y Ambulatoria

## Ámbito de aplicación de la tecnología

Prevención y tratamiento de adultos con demencia leve o moderada, para evitar o retrasar el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

## Número de pacientes

La prevalencia de Alzheimer es de un 8% entre los mayores de 65 años, y del 20% entre los mayores de 80. Así que puede hablarse de una cifra de 800.000 enfermos, unos 350.000 mayores de 80 años, y se cree que entorno al año 2025 pueden ser 1.200.000 los afectados.

La presencia de la enfermedad de Alzheimer aumenta claramente en relación con la edad cronológica, llegando afectar al 15% de las personas mayores de 65 años e incluso al 50% de mayores de 90. El 10% de los enfermos de Alzheimer tiene menos de 55 años. La cifra de enfermos se ha duplicado en los últimos siete años, quizás porque ahora se diagnostica de forma precisa y antes se catalogaba como una simple demencia senil<sup>13</sup>.



# Resultados

No se han localizado ensayos clínicos en fase II ó III que notifiquen resultados de seguridad y eficacia de estas nueva vacunas.

## Estudios en marcha

### Ensayos en fase I:

- **V950** (lab. Merk): comienzo en abril de 2007. Nueva molécula como posible vacuna.
- **AAB-001** (lab. Wyeth): noviembre 2006, Japón. Anticuerpos monoclonales.
- **Affitope** (lab. Affiris GMBH): vacuna compuesta por la parte antigénica del péptido (mimotope). Comienzo en julio de 2007.

### Ensayos en fase II:

- **ACC-001** (lab. Wyeth): evalúa los efectos adversos de la vacuna. Comienza en diciembre de 2007.



# Aspectos económicos

No se han localizado estudios que incluyan aspectos económicos de esta tecnología.



# Referencias

1. Silva K, Aubert I, McLaurin J. Vaccine development for Alzheimer's Disease. *Current Pharmaceutical Design* 2006; 33: 4283-93.
2. Lemere CA, Maier M, Peng Y, Jiang L, Seabrook TJ. Novel Ab Immunogens: Is shorter better?. *Current Alzheimer Research* 2007; 4: 427-36.
3. Jacobsen JS, Reinhart P, Pangalos MN. Current concepts in therapeutic cognitive decline and disease modification in Alzheimer's disease. *NeuroRx*® 2005; 4: 612-26.
4. Behrens MI, Vergara F. Cien años de la enfermedad de Alzheimer. La inmunoterapia ¿una esperanza?. *Rev Med Chile* 2007; 135: 103-10.
5. Sela M. Immunomodulatory vaccines against autoimmune diseases. *Rejuvenation research* 2006; 1: 126-33.
6. Greig NH, Giacobini E, Lahiri DK. Advances in Alzheimer therapy and development of innovative new strategies. *Current Alzheimer Research* 2007; 4: 336-9.
7. Chen S, Zhang XJ, Li Liang, Le WD. Current experimental therapy for Alzheimer's disease. *Current Neuropharmacology* 2007; 5: 127-34.
8. Patton RL, Kalback WM, Esh CL, Kokjohn TA, Van Vickle GD, Luerhs DC et al. Amyloid-Peptide Remnants in AN-1792-Immunized Alzheimer's Disease Patients. *A Biochemical Analysis. Am J Pathol* 2006; 169:1048-63.
9. Bayer AJ, Bullock MR, Jones RW, Wilkinson D, Paterson KR, Jenkins L et al. Evaluation of the safety and immunogenicity of synthetic Ab42 (AN1792) in patients with AD. *Neurology* 2005; 64: 94-100.
10. Kim HD, Jin JJ, Maxwell A, Fukuchi K. Enhancing Th2 immune responses against amyloid protein by a DNA prime-adenovirus boost regimen for Alzheimer's disease. *Immunology Letters* 2007 112: 30-8.
11. Agadjanyan MG, Ghochikyan A, Petrushina I, Vasilevko V, Movsesyan N, Mkrtichyan M et al. Prototype Alzheimer's disease vaccine using the immunodominant B cell epitope from b-amyloid and promiscuous T cell epitope pan HLA DR-Binding peptide. *The J Immunol* 2005; 174: 1580-6.
12. Okura Y, Miyakoshi A, Kohyama K, Park IK, Staufenbiel M, Matsumoto M. Nonviral A<sub>β</sub> DNA vaccine therapy against Alzheimer's disease: Long-term effects and safety. *PNAS* 2006; 25: 9619-24.
13. Ministerio de Sanidad y Consumo. Prevalencia de la enfermedad de Alzheimer en España. Disponible en: <http://www.msc.es/en/gabinete-Prensa/notaPrensa/desarrolloNotaPrensa.jsp?id=318>. Consultado el 8/10/07.



# Anexo 1. Estrategia de Búsqueda

Estrategia de Búsqueda en MedLine (26/09/07). Interface PubMed

```
#12 #11 Limits: added to PubMed in the last 5 years
#11 #10 Limits: Humans
#10 #8 AND #9
#9 "Alzheimer Vaccines" [Mesh]
#8 #3 OR #7
#7 #4 OR #5 OR #6
#6 "Amyloid beta-Protein/therapeutic use" [Mesh]
#5 "Amyloid beta-Protein/immunology" [Mesh]
#4 "Amyloid beta-Protein/drug effects" [Mesh]
#3 #1 OR #2
#2 "Alzheimer Disease/therapy" [Mesh]
#1 "Alzheimer Disease/prevention and control" [Mesh]
```

Estrategia de Búsqueda en Embase (02/10/07). Interface Embase.com

```
#1 "Alzheimer disease Vaccine"/exp
#2 "protein beta amyloid"/exp
#3 #1 or #2
#4 #3 [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2003-
2007]/py
#5 #4 clinical trial
```





ISBN 978-84-96990-50-0



9 788496 990500

Precio 10€