

Buenos Aires, 27 de Enero de 2017

## **RESPUESTA ULTRARRAPIDA DE TECNOLOGIA SANITARIA**

**Ref:** solicitud de Régimen de Acceso de Excepción de Medicamentos

**IFA:** Verubecestat (MK-8931)

**Código ATC:** ----

### **Indicación:**

Enfermedad de Alzheimer (enfermedad prodrómica y leve a moderada).

### **Epidemiología:**

La demencia constituye un síndrome caracterizado por deterioro de la función cognitiva, generalmente de naturaleza crónica y progresiva. La demencia afecta la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio.

Existen múltiples causas de demencia, dentro de las cuales el Alzheimer es la forma más común de presentación representando el 60-70 % de los casos, según la Organización Mundial de la Salud.

La demencia afecta a nivel mundial a unos 47,5 millones de personas, de las cuales un poco más de la mitad (58%) viven en países de ingresos bajos y medios. Cada año se registran 7,7 millones de nuevos casos<sup>1</sup> y la tendencia va en aumento, en paralelo con la mayor expectativa de vida<sup>2</sup>.

### **Introducción:**

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la presencia de placas de amiloide extracelulares y ovillos neurofibrilares intracelulares los cuales se presentan inicialmente a nivel del hipocampo y posteriormente se extiende a nivel de la sustancia gris cortical.

Las placas amiloides, también llamadas placas seniles, resultan del depósito péptidos A $\beta$  agregados, que pueden producirse naturalmente mediante divisiones secuenciales de la proteína precursora amiloide (APP) por acción de las enzimas  $\beta$  (beta) y  $\gamma$  (gama) secretasas.

La llamada proteína BACE1 (aspartil proteasa ligada a la membrana) es una enzima  $\beta$  secretasa<sup>3</sup> que actúa inicialmente en la secuencia de generación de péptidos A $\beta$ . Se ha demostrado que su deficiencia suprime la generación de dichos péptidos en modelos de ratón, lo cual ha llevado al desarrollo de fármacos que actúen inhibiéndola<sup>3</sup>.

El Verubecestat (MK-8931) es un inhibidor de las enzimas BACE1 y BACE2. La inhibición de la enzima BACE1 interfiere en la cascada de síntesis del amiloide independientemente de la especie y el estado de agregación del amiloide. La inhibición de la proteína BACE es propuesta como una terapéutica a largo plazo para limitar la producción de A $\beta$ <sup>3</sup>.

### **Resumen de la evidencia:**

Se realizó una búsqueda en la Food and Drug Administration (FDA) y European Medicines Agency (EMA) sin obtenerse información.

En Pubmed la estrategia de búsqueda utilizada fue: Verubecestat [All Fields] sin límites ni restricciones del lenguaje. Dicha búsqueda retornó 6 publicaciones, de las cuales una corresponde a estudios en animales, dos se refieren a los mecanismos de síntesis química y los otros tres son revisiones narrativas.

En Clinical trials.gov<sup>4</sup> se encontraron 2 estudios. El primero (NCT01953601) consiste en un estudio fase III, randomizado, controlado con placebo, doble ciego y de grupos paralelos, que evalúa eficacia y seguridad del MK-8931(Verubecestat) en pacientes con deterioro cognitivo amnésico leve debido a Alzheimer (enfermedad de Alzheimer prodrómica). La hipótesis del estudio primario para la Parte 1 es que al menos una dosis de Verubecestat es superior al placebo con respecto al cambio desde la línea base en la escala de Clasificación de Demencia Clínica (CDR-SB) a las 104 semanas. Los participantes que completen la Parte I del estudio pueden optar por participar en la Parte II, que es una extensión a largo plazo para evaluar la eficacia y la seguridad del Verubecestat administrado durante un máximo de 260 semanas adicionales. En la Parte II, todos los participantes recibirán 12 mg o 40 mg de Verubecestat, una vez al día. Se estima que febrero de 2019 será la fecha final de recolección de datos para evaluar la medida de resultado primaria.

El segundo es un estudio (NCT01739348) fase II-III, randomizado, controlado con placebo, doble ciego y de grupos paralelos que evalúa eficacia y seguridad del Verubecestat en la enfermedad de Alzheimer leve a moderada.

Este estudio consta de dos partes, Parte I y Parte II. El propósito de la Parte I es evaluar la eficacia y seguridad de Verubecestat (MK-8931) en comparación con el placebo administrado durante 78 semanas en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Las hipótesis principales del estudio para la Parte I son que al menos una dosis de Verubecestat es superior al placebo a las 78 semanas de tratamiento con respecto al cambio de la puntuación de la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer (ADAS-Cog) y que al menos una dosis de Verubecestat es superior al

placebo a las 78 semanas de tratamiento con respecto al cambio desde la línea de base de la enfermedad de Alzheimer en las actividades de estudio del inventario de vida diaria (ADCS-ADL). Los primeros aproximadamente 400 participantes que entran en la Parte I del estudio son identificados como la Cohorte de Seguridad. Los participantes que completen la Parte I del estudio pueden optar por participar en la Parte II, que es una extensión a largo plazo para evaluar la eficacia y la seguridad del Verubecestat administrado durante un máximo de 260 semanas adicionales.

Se estima que junio de 2017 será la fecha final de recolección de datos para evaluar la medida de resultado primaria.

Ambos estudios se encuentran activos no reclutando.

Se consultó el Registro de Estudios en farmacología Clínica de la ANMAT<sup>5</sup> de la cual se obtuvo la siguiente información:

Código del título: MK8931
Título: Estudio Clínico Fase III, randomizado, controlado con placebo, de grupos paralelos, doble ciego, destinado a investigar la eficacia y seguridad MK-8931 en pacientes con deterioro cognitivo leve de tipo amnésico debido a la enfermedad de Alzheimer (enfermedad de Alzheimer en fase prodrómica)
Expediente: 1-047-0002-000187-13-2
Fase de estudio: III
Centro de Investigación: Hospital Sirio Libanés
Investigador principal: Raúl Omar Domínguez
Situación del estudio clínico: Estudio Clínico Terminado

Código del título: MK8931
Título: Estudio randomizado, controlado con placebo, de grupos paralelos, doble ciego de eficacia y seguridad de MK-8931 en sujetos enfermedad de Alzheimer leve a moderada.
Expediente: 1-047-0002-000023-12-3
Fase de estudio: III
Centro de Investigación: INNEL- Instituto de Neurología y Neurorehabilitación del Litoral SRL
Investigador principal: Gustavo Saredo
Situación del estudio clínico: Estudio Clínico Terminado

De la búsqueda manual se obtuvo información del laboratorio Merck<sup>6</sup> sobre el estudio de Verubecestat Fase Ib. Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de dosis múltiple que evaluó la seguridad y la tolerabilidad, la

farmacocinética y el perfil farmacodinámico de MK-8931 en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada (n=32). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una de tres dosis (12 mg, 40 mg y 60 mg) por vía oral de MK-8931 o placebo una vez al día durante siete días. Se recogieron muestras de líquido cefalorraquídeo a través de un catéter lumbar y se analizaron para determinar los niveles de amiloide  $\beta$ 40 (A $\beta$ 40), amiloide  $\beta$ 42 (A $\beta$ 42) y proteína precursora amiloide soluble  $\beta$  (sAPP $\beta$ ) como biomarcadores de la actividad BACE1.

En este estudio, la administración de MK-8931 en dosis de 12, 40 y 60 mg proporcionó como resultado una reducción sostenida y dosis dependiente del 57%, 79% y 84% respectivamente en los niveles de A $\beta$ 40. En la siguiente tabla se muestra el porcentaje promedio de concentración con respecto a la línea de base de los biomarcadores A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 y sAPP $\beta$  para cada dosis de MK-8931, recibida durante un período de siete días y medida en varias oportunidades durante 24 hs.

Dosis MK-8931	A $\beta$ 40 (TWA 0-24 hs (IC90%))	A $\beta$ 42 (TWA 0-24 hs (IC90%))	sAPP $\beta$ (TWA 0-24 hs (IC90%))
12 mg (N=8)	43% (37-49%)	47% (39-54%)	37% (32-41%)
40 mg (N=8)	21% (15-27%)	29% (21-36%)	17% (13-22%)
60 mg (N=8)	16% (10-22%)	19% (11-26%)	12% (7-17%)

TWA: time weighted average (promedio ponderado en el tiempo). CI: intervalo de confianza

No se registraron eventos adversos graves o discontinuaciones del estudio debido a eventos adversos. El análisis de signos vitales y evaluaciones de laboratorio, incluyendo pruebas de función hepática, no mostró cambios estadísticamente significativos relacionados con la administración de MK-8931.

Los eventos adversos notificados en dos o más sujetos en al menos un grupo de dosis incluyeron: dolor de cabeza, mareos, náuseas, vómitos, insomnio y dolor de espalda. Todos los eventos adversos fueron generalmente de intensidad leve a moderada y de duración transitoria. No se observó aumento dependiente de la dosis en la incidencia de eventos adversos.

### Conclusión:

De la información disponible sobre los resultados de la fase Ib no se puede establecer el beneficio clínico que implicaría la reducción de los biomarcadores detectados en el líquido cefalorraquídeo.

Los estudios fase II/III están en curso y no hay ninguna información de avance sobre sus resultados. No hay ninguna información disponible sobre los beneficios en las escalas de medición propuestas para evaluar resultados clínicos. No se cuenta con

ninguna información ni siquiera de resultados clínicos alentadores que sostengan su uso, fuera de un estudio clínico.

Es por ahora un tratamiento experimental del cual aún no se conocen resultados que sugieran eficacia clínica.

Sin datos y con la fase II inconclusa, su uso queda bajo absoluta responsabilidad del profesional actuante y su ingreso queda sujeto a la evaluación fuera del ámbito de actuación del programa de evaluación de tecnología sanitaria de ANMAT.

## **PROGRAMA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA**

### **Bibliografía**

1. Organización Mundial de la Salud. Centro de prensa. Nota descriptiva. Abril 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/es/>
2. Foro de Investigación en Salud de Argentina. Estado de conocimiento y agenda de prioridades para la toma de decisiones en Enfermedades Neurológicas. Alzheimer y Otras Demencias en Argentina. 2008. <http://www.saludinvestiga.org.ar/pdf/policy-brief/2008-alzheimer.pdf>
3. Riqiang Yan. Stepping closer to treating Alzheimer's disease patients with BACE1 inhibitor drugs. Translational Neurodegeneration 2016, 5:13.
4. Clinical trials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=verubecestat&Search=Search>
5. Administración Nacional de Alimentos y Tecnología Médica. Registro de Estudios en Farmacología Clínica. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/consultas/ensayos\\_clinicos/Consulta\\_EC.asp](http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/ensayos_clinicos/Consulta_EC.asp)
6. Merck Presents Findings from Phase 1b Study of Investigational BACE Inhibitor, MK-8931, in Patients with Alzheimer's Disease. Disponible en: <http://www.mercknewsroom.com/press-release/alzheimers-disease/merck-presents-findings-phase-1b-study-investigational-bace-inhibit>