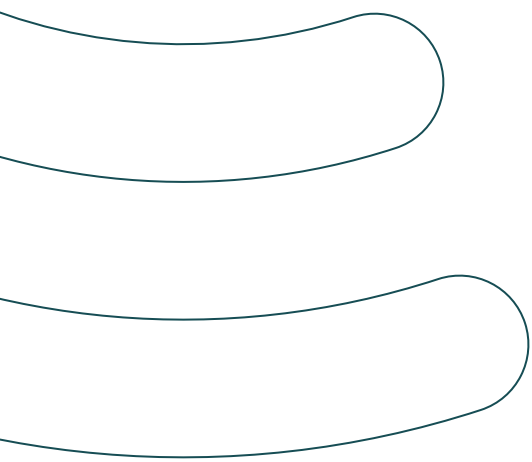




# ALERTAS DE MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

ADUCANUMABE PARA DOENÇA DE ALZHEIMER



VOLUME 4 – Nº 1 – JULHO/2018



2018 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

Tiragem – v. 4, n. 1, jul. 2018 – versão eletrônica

O *Alertas de Monitoramento do Horizonte Tecnológico* - periódico da Secretaria-Executiva da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC – é uma publicação quadrimestral de caráter científico e acesso livre, editada pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - SCTIE do Ministério da Saúde do Brasil.

#### **Supervisão**

Artur Felipe Siqueira de Brito – Ministério da Saúde  
Vania Cristina Canuto Santos – Ministério da Saúde

#### **Revisão técnica**

Andrea Brígida de Souza – DGITS/SCTIE/MS  
Pollyanna Teresa Cirilo Gomes – DGITS/SCTIE/MS  
Thais Conceição Borges – DGITS/SCTIE/MS

#### **Elaboradores**

Anna Maria Buehler – HAOC  
Bruna de Oliveira Ascef – HAOC

#### **Comitê Editorial**

Alexandre Lemgruber – OPAS/OMS  
Aline do Nascimento - NATS/INC  
Augusto Afonso Guerra Junior – CCATES/UFMG  
Daniel Savignon Marinho – CDTS/Fiocruz  
Erika Aragão PECS/ISC/UFBA  
Evelinda Marramon Trindade – NATS – HC/FMUSP  
Jorge Otávio Maia Barreto – EFG/Fiocruz  
Marisa da Silva Santos – NATS/INC  
Maurício Gomes Pereira – FS/UnB  
Patrícia Medeiros de Sousa – FAR/UnB  
Rosimary Terezinha de Almeida – COPPE/UFRJ

#### **Projeto gráfico**

Erika Freitas Pacheco Pereira – DGITS/SCTIE/MS

#### **Revisão de texto e editoração**

Cleusa Pinheiro Ferri – HAOC  
Gustavo Laine Araújo de Oliveira – CAMT/DGITS/SCTIE/MS  
Leonardo Jun Otuyama - HAOC

#### **Contatos**

Tel.: (61) 3315-3502  
E-mail: [mht.conitec@saude.gov.br](mailto:mht.conitec@saude.gov.br)  
Site: <http://conitec.gov.br>

OS 0505/2018

# MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

## ADUCANUMABE PARA DOENÇA DE ALZHEIMER

### APRESENTAÇÃO

Este alerta destina-se a informar a sociedade (pacientes, operadores do direito, profissionais da saúde e formuladores de políticas, entre outros) quanto aos potenciais impactos de tecnologias emergentes (em estágio de desenvolvimento) e novas (em fase de aprovação ou recém aprovadas por agências reguladoras) no cuidado aos pacientes, no sistema de saúde e na organização dos serviços.

Este documento foi elaborado com base nas melhores evidências científicas disponíveis, mas não se trata de um guia de prática clínica e não representa posicionamento favorável ou desfavorável do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde analisadas.

### TECNOLOGIA ANALISADA

Aducanumabe para Doença de Alzheimer.

### MÉTODOS PARA ELABORAÇÃO DO ALERTA

Foram consultados os sítios eletrônicos das seguintes bases de dados: Medline via PubMed (1) e Centre for Reviews and Dissemination (2) utilizando o vocabulário controlado “aducanumab”[SupplementaryConcept] combinado ao seu respectivo sinônimo: BIIB037. Também foram consultados o Cortellis™ da Clarivate Analytics (3) e os ensaios clínicos concluídos e em andamento registrados nos sítios eletrônicos ClinicalTrials.gov (4), EU Clinical Trial Register da Europa (5) e a plataforma da Organização Mundial da Saúde (OMS) (6), para identificação e estimativa temporal da disponibilidade de novas evidências, utilizando-se o termo “aducanumab”. Além disso, foram consultados os sítios eletrônicos das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (7), European Medicines Agency (EMA) (8) e Food and Drug Administration (FDA) (9).

### POPULAÇÃO ALVO

Pacientes com doença de Alzheimer.

### CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA

O aumento da expectativa de vida produziu um aumento dramático na prevalência e, portanto, no impacto das doenças associadas ao envelhecimento, incluindo a demência. A causa mais comum de demência é a Doença de Alzheimer (DA), representando cerca de 60 a 80% dos casos. Além da demência, a DA também pode originar transtorno cognitivo leve. Nos indivíduos assintomáticos a doença pode ser detectada por meio biomarcadores<sup>a</sup> específicos da DA (10).

<sup>a</sup> Biomarcador é um indicador que pode mensurar a gravidade ou da presença de doença.

Em 2010, cerca de 47 milhões de pessoas no mundo tinham demência, a proporção das que vivem em países de renda média e baixa foi 58% (11–13). No Brasil, um estudo utilizando amostra de idosos de base comunitária demonstrou que a taxa de prevalência de demência na população com mais dos 65 anos foi de 7,1%, sendo que a DA foi responsável por 55% dos casos (14). A taxa de incidência foi de 7,7 por 1.000 pessoas/ano no estudo de São Paulo (15) e de 14,8 por 1.000 pessoas/ano no estudo do Rio Grande do Sul (16). Considerando a prevalência de demência no Brasil e a população de idosos de aproximadamente 15 milhões de pessoas, a estimativa de demência na população brasileira é de 1,1 milhão. Num estudo realizado em 2011, as taxas de demência encontradas na população brasileira variaram de 5,1% a 17,5%, sendo a DA a causa mais frequente (17).

A DA caracteriza-se como uma doença neurodegenerativa grave, crônica, progressiva e irreversível, associada à perda de memória e declínio cognitivo acompanhado por alterações de comportamento e personalidade. Os sintomas iniciais comuns da doença incluem a dificuldade de lembrar conversas recentes, nomes ou eventos, apatia e depressão. Sintomas tardios incluem comunicação prejudicada, desorientação, confusão, mau julgamento, mudanças de comportamento e, por fim, dificuldade em falar, engolir e andar. No estágio final da doença, os indivíduos acometidos por DA tornam-se acamados e requerem cuidado integral (10,18,19).

Como uma doença multifatorial complexa, a DA engloba vários fatores genéticos e ambientais inter-relacionados e interativos. Os principais fatores de risco não modificáveis para o início tardio da DA são idade avançada, histórico familiar e polimorfismo no alelo E4 da apolipoproteína E (APOE ε4). Dentre os fatores de risco modificáveis, há uma forte evidência de associação entre demência e baixa escolaridade, hipertensão e diabetes na meia idade, além de tabagismo e consumo de álcool ao longo da vida (10,20).

A DA é caracterizada pelo acúmulo de placas amiloides compostas por proteínas Aβ<sup>b</sup> e formação de filamentos de proteínas tau<sup>c</sup> fosforilada no cérebro. O acúmulo de proteínas Aβ fora dos neurônios assim como o acúmulo da forma anormal da proteína tau dentro dos neurônios são duas alterações que tem-se acreditado que contribuam para o dano e destruição dos neurônios, resultando em perda de memória e outros sintomas da DA (21). A disfunção progressiva, degeneração e perda de neurônios e sinapses afetados estão associadas ao declínio cognitivo e aumento da incapacidade (21).

### **EXISTEM PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)<sup>d</sup> PUBLICADOS PARA ESSA DOENÇA?**

Sim, há PCDT da Doença de Alzheimer. A versão atual, publicada em novembro de 2017, está disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Portaria\\_Conjunta\\_13\\_PCDT\\_Alzheimer\\_28\\_11\\_2017.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Portaria_Conjunta_13_PCDT_Alzheimer_28_11_2017.pdf)>

No Sistema Único de Saúde, os medicamentos disponíveis atualmente para o tratamento da DA são a donepezila, a galantamina e a rivastigmina, que são agentes inibidores das colinesterases<sup>e</sup>, os quais melhoram as funções cognitivas e o cloridrato de memantina, um antagonista não competitivo dos receptores NMDA<sup>f</sup> (22). Embora reduzam temporariamente o declínio da função cognitiva, esses agentes não retardam a progressão da doença (19).

<sup>b</sup> Proteína que se deposita em placas que causam destruição de neurônios por criar processo inflamatório crônico.

<sup>c</sup> Proteína que é a principal constituinte dos emaranhados prejudiciais característicos da doença de Alzheimer.

<sup>d</sup> Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam garantir o melhor cuidado à saúde do paciente ou usuário do SUS. São os documentos oficiais do Ministério da Saúde que estabelecem como devem ser feitos o diagnóstico, o tratamento e o acompanhamento do paciente com determinada doença, incluindo informações sobre medicamentos, exames e demais terapias, baseados em informações confiáveis e de qualidade científica. Eles são utilizados por profissionais de saúde e gestores do sistema de saúde.

<sup>e</sup> Enzima com função de regular a transmissão do impulso nervoso na sinapse do nervo e na junção neuromuscular.

<sup>f</sup> Existem cada vez mais evidências de que disfunções na neurotransmissão glutamatérgica, especialmente nos receptores NMDA, contribuem para a expressão dos sintomas e para a evolução da doença na demência neurodegenerativa.

## DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

O aducanumabe (BIIB037) é uma molécula experimental que está sendo desenvolvido para o estágio precoce da DA (3), com o objetivo de reduzir o acúmulo das placas amiloides no cérebro.

É um anticorpo monoclonal humanizado que se liga às placas amiloides e é investigado como um tratamento modificador da doença de Alzheimer. É administrado via infusão intravenosa, mas a dosagem efetiva ainda não foi estabelecida.

## REGISTRO DA TECNOLOGIA NO MUNDO

O aducanumabe ainda está em fase de investigação pela empresa fabricante e não possui registro em nenhum país. O medicamento está na lista de medicamentos promissores da agência reguladora de medicamentos da Europa (EMA) e receberá suporte dela para acelerar seu desenvolvimento (25).

## PESQUISA CLÍNICA<sup>g</sup>

Para coletar informações sobre a eficácia e a segurança do aducanumabe, consideraram-se estudos que testaram o medicamento em seres humanos.

### Estudos concluídos

Não foram encontrados resultados publicados de ensaios clínicos de fases 2, 3 ou 4 em artigos científicos. Entretanto, foram publicados dois ensaios clínicos de fase 1 (NCT01397539; NCT01677572). Estes avaliaram a segurança e a tolerabilidade do aducanumabe em pacientes com doença de Alzheimer prodrômica, ou seja, a fase inicial da doença, também conhecida como pré-demência (Tabela 1).

Diante dos resultados de segurança, tolerabilidade e indícios de benefício clínico de definição de dose máxima e sem eventos adversos sérios ou anticorpos anti-aducanumabe obtidos nos estudos de fase 1, as pesquisas prosseguiram para fase 2 (23,24). Nos estudos clínicos citados, as reações adversas mais comuns foram anomalias em imagens relacionadas a amiloides (ARIA), como derrame e edema (ARIA-E) (23), dor de cabeça, diarreia e infecção respiratória do trato superior (23,24).

O ensaio clínico randomizado (NCT02434718), também de fase 1 mas com resultados ainda não estão disponíveis, finalizou a coleta de dados para análises em dezembro de 2016. Seu objetivo foi avaliar a segurança e tolerabilidade de infusões intravenosas única e múltiplas de aducanumabe em participantes do Japão com DA leve ou moderada (27).

<sup>g</sup> Qualquer investigação em seres humanos destinada a verificar os efeitos de um ou mais medicamentos no organismo, identificar seus efeitos indesejáveis, avaliando assim sua segurança e eficácia. .

**TABELA 1. ESTUDOS CONCLUÍDOS COM ADUCANUMABE**

MEDICAMENTO	FASE DE ESTUDO	NÚMERO DE IDENTIFICAÇÃO	CONDIÇÃO	DESFECHO PRINCIPAL	TÍTULO
Aducanumabe	Fase 1	NCT01397539	Doença de Alzheimer leve a moderada	Segurança e tolerabilidade	Single Ascending Dose Study of BIIB037 in Participants With Alzheimer's Disease
Aducanumabe	Fase 1	NCT02477800	Doença de Alzheimer em estágio inicial	Eficácia e Segurança	Multiple Dose Study of Aducanumab (BIIB037) (Recombinant, Fully Human Anti-A $\beta$ IgG1 mAb) in Participants With Prodromal or Mild Alzheimer's Disease
Aducanumabe	Fase 1	NCT02434718	Doença de Alzheimer leve a moderada	Segurança e tolerabilidade	Single and Multiple Ascending Dose Study of Aducanumab (BIIB037) in Japanese Participants With Alzheimer's Disease

Fonte: elaboração própria.

Última atualização: 5/9/2018.

### Estudos em andamento

Até a publicação deste alerta, havia quatro estudos em andamento com o aducanumabe nas plataformas de registro de estudos clínicos analisadas (4,28,29) (Tabela 2).

Dois estudos experimentais de fase 3, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados e grupos paralelos, patrocinados pela empresa fabricante, estão recrutando pacientes, com uma estimativa de registro de 1350 pacientes em cada estudo (150 centros de pesquisa por estudo). O objetivo primário desses estudos é analisar a eficácia de doses mensais do aducanumabe na desaceleração do declínio cognitivo e funcional, medido por alterações na classificação da Avaliação da Demência Clínica - Soma das Caixas (CDR-SB) em comparação com o placebo em participantes com DA inicial. Ambos os estudos têm previsão de finalizar a coleta dos desfechos primários em 2019-2020 (4,28,29).

Outro estudo experimental, multicêntrico, randomizado, placebo-controlado (NCT01677572), patrocinado pela empresa fabricante, está na Fase 1. A população de estudo inclui pacientes com DA prodrômica ou moderada. O objetivo principal será analisar a incidência de eventos adversos do medicamento em diferentes dosagens fixas e escalonadas. O estudo tem duração de 54 semanas, seguido de uma fase de extensão de 388 semanas (4,28,29).

**TABELA 2. ESTUDOS EM ANDAMENTO COM ADUCANUMABE PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER.**

MEDICAMENTO	FASE DE ESTUDO	NÚMERO DE IDENTIFICAÇÃO	CONDIÇÃO	DESFECHO PRINCIPAL	TÍTULO
Aducanumabe	Fase 3 recrutando	NCT02484547 ou EUCTR2015-000967-15-DE	Doença de Alzheimer em estágio inicial	Eficácia e Segurança	221AD302 Phase 3 Study of Aducanumab (BIIB037) in Early Alzheimer's Disease (EMERGE)
Aducanumabe	Fase 3 recrutando	NCT02477800 ou EUCTR2015-000966-72-IT	Doença de Alzheimer em estágio inicial	Eficácia e Segurança	221AD301 Phase 3 Study of Aducanumab (BIIB037) in Early Alzheimer's Disease (ENGAGE)
Aducanumabe	Fase 1 ativo	NCT01677572	Doença de Alzheimer	Segurança tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica	Multiple Dose Study of Aducanumab (BIIB037) (Recombinant, Fully Human Anti-A IgG1 mAb) in Participants with Prodromal or Mild Alzheimer's Disease
Aducanumabe	Fase 2 não recrutando ainda	NCT03639987	Doença de Alzheimer	Número de anormalidades de imagem relacionadas com amiloide (ARIA) clinicamente impactantes	A Study of Aducanumab in Participants With Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease or With Mild Alzheimer's Disease Dementia to Evaluate the Safety of Continued Dosing in Participants With Asymptomatic Amyloid-Related Imaging Abnormalities

Fonte: elaboração própria.

Última atualização: 5/9/2018.

O estudo de fase 2, multicêntrico, randomizado, de grupo paralelo, duplo-cego, controlado do aducanumabe (NCT03639987), também patrocinado pela empresa desenvolvedora do medicamento, será realizado em indivíduos com comprometimento cognitivo leve devido à doença ou com demência da doença de Alzheimer moderada. Esse estudo terá duração de 52 semanas e tem como objetivo principal avaliar a segurança da dosagem continuada em indivíduos sem sintomas da doença.

Em fevereiro de 2018, a fabricante anunciou que seria necessário acrescentar cerca de 500 pacientes aos estudos de fase 3 com o aducanumabe além daqueles previstos inicialmente. Esse acréscimo teria a finalidade de aumentar o poder estatístico dos estudos. O problema parece ter sido que os ensaios clínicos em curso não estavam dando aos pesquisadores uma indicação clara se o medicamento é eficaz ou não (30).

Mo e colaboradores (2017) realizaram uma revisão sistemática na qual avaliaram a eficácia e segurança do tratamento da Doença de Alzheimer com medicamentos anti- $\beta$ -amiloides para a doença de Alzheimer e concluíram que a terapia a longo prazo com estes agentes poderia interferir na resposta imunitária inata dos pacientes (31).

Caso a eficácia do aducanumabe seja demonstrada e o medicamento for registrado, tal tecnologia poderá ser a primeira de uma nova classe medicamentosa que poderá estabilizar a doença de Alzheimer.

## PANORAMA DA TECNOLOGIA

## QUADRO 1 – PONTOS FORTES E FRACOS DA TECNOLOGIA

FORÇAS	FRAQUEZAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inovação terapêutica para o tratamento de indivíduos com doença de Alzheimer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O aducanumabe ainda está em fase de investigação, apenas com ensaios clínicos de fase 1 concluídos. Assim, não é possível concluir sobre sua eficácia e segurança para o tratamento da doença de Alzheimer</li> <li>- Os resultados dos desfechos cognitivos clínicos foram somente exploratórios. Assim, os dados disponíveis devem ser interpretados com cautela</li> <li>- A ocorrência de anomalias em imagens relacionadas a amiloides (ARIA), como derrame e edema (ARIA-E), foi um evento adverso frequente nos estudos de fase 1</li> <li>- A ocorrência de ARIA-E foi dose-dependente e foi mais comum em pacientes portadores de polimorfismo do gene APOE 4 nos estudos de fase 1</li> <li>- Não foi observado efeito do aducanumabe nas pontuações da subescala cognitiva da escala de avaliação da doença de Alzheimer de 13 itens (ADAS-Cog 13) em 24 semanas de tratamento, nos estudos de fase 1</li> <li>- Outros medicamentos que estavam sendo testados para doença de Alzheimer falharam nos ensaios clínicos, como por exemplo, o verubecestat e o azeliragon</li> <li>- Os estudos com o aducanumabe foram patrocinados pela empresa fabricante, o que pode ter envolvido conflito de interesses.</li> </ul>

Fonte: Elaboração própria.



## REFERÊNCIAS

- 1 NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Site. Bethesda: 04/17/2018; 2018.
- 2 CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION. Site. York: 04/17/2018; 2018.
- 3 THOMSON REUTERS CORTELLIS. Site. Philadelphia: 04/17/2018; 2018.
- 4 TRIALS C. Find studies. Bethesda: 04/17/2018; 2018.
- 5 EU Clinical Trial Register [Internet]. 2018. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>
- 6 Organização Mundial da Saúde (OMS) [Internet]. 2018. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- 7 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Registros e Autorizações, Medicamentos. Brasília: 04/17/2018; 2018.
- 8 EMA EMA-. Find Medicine: Aducanumab. London; 2017.
- 9 FDA USFADA-. Site. 04/17/2018.
- 10 2017 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* 2017 Apr;13(4):325–73.
- 11 Cummings J, Aisen PS, DuBois B, Frölich L, Jack CR, Jones RW, et al. Drug development in Alzheimer's disease: the path to 2025 *Alzheimers Res Ther.* 2016 Dec;8(1):39.
- 12 Prince M. World Alzheimer Report 2015: the global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends *Alzheimer's Dis Int.* 2015;
- 13 Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study *Lancet.* 2005 Dec;366(9503):2112–7.
- 14 Herrera E, Caramelli P, Silveira ASB, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 16(2):103–8.
- 15 Nitrini R, Caramelli P, Herrera E, Bahia VS, Caixeta LF, Radanovic M, et al. Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 18(4):241–6.
- 16 Lorena Chaves M, Luiza Camozzato A, Godinho C, Piazenski I, Kaye J. Incidence of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease in Southern Brazil. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2009 Sep;22(3):181–7.
- 17 Fagundes SD, Silva MT, Thees MFRS, Pereira MG. Prevalence of dementia among elderly Brazilians: a systematic review. *Sao Paulo Med J.* 2011 Jan;129(1):46–50.
- 18 Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2016 Apr;12(4):459–509.
- 19 Hung S-Y, Fu W-M. Drug candidates in clinical trials for Alzheimer's disease. *J Biomed Sci.* 2017 Dec;24(1):47.

- 20 Prince M AE, Guerchet M PM. World Alzheimer Report 2014. *Alzheimer's Dis Int.* 2014;
- 21 Reiman EM. Attack on amyloid- $\beta$  protein. *Nature.* 2016 Sep;537(7618):36–7.
- 22 Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. 2017.
- 23 Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M et al. The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease. *Nature.* 2016;537(7618):50–6.
- 24 Ferrero J, Williams L, Stella H, Leitermann K, Mikulskis A, O'Gorman J et al. First-in-human, double-blind, placebo-controlled, single-dose escalation study of aducanumab (BIIB037) in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv.* 2016;2(3):167–76.
- 25 A. M. PRIME time at the EMA. *Nature Reviews Drug Discovery.* *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(4):226–8.
- 26 de Oliveira Vilaça C, Magella CB, Afonso C, Py MO, Santos AS, Novellino P et al. Siderose superficial do sistema nervoso central: relato de caso. *Medicina (B Aires).* 2015;48(4):412–5.
- 27 Clinicaltrials.gov [Internet]. 2018. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02434718?term=NCT02434718&rank=1>
- 28 Register. ECT. Clinical trial for aducanumab EU Clinical Trials Register2017 [Internet]. 2017. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=aducanumab>
- 29 Organization. WH. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal: aducanumab 2017. 2017.
- 30 Lipschultz B SR. Biogen Drops After Alzheimer's Drug Trial Change Raises Concerns. *Bloomberg.* 2018.
- 31 Mo J-J, Li J, Yang Z, Liu Z, Feng J-S. Efficacy and safety of anti-amyloid- $\beta$  immunotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2017 Dec;4(12):931–42.

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde  
[www.saude.gov.br/bvs](http://www.saude.gov.br/bvs)

DISQUE SAÚDE  
**136**  
Ouvidoria Geral do SUS  
[www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



PÁTRIA AMADA  
**BRASIL**  
GOVERNO FEDERAL