

TAGRISSO® (osimertinibe) no tratamento de 2ª linha do CPNPC localmente avançado ou metastático, EGFR-T790+

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Dossiê para solicitação de incorporação de tecnologia no rol ANS
ABRIL 2019

O INSTITUTO LADO A LADO PELA VIDA TRABALHA A CAUSA “A NOVA CARA DO CÂNCER – CÂNCER DE PULMÃO” DESDE 2015. EM FUNÇÃO DOS MUITOS PACIENTES QUE CHEGAM AO SERVIÇO DE SAÚDE COM A DOENÇA JÁ EM ESTÁGIO AVANÇADO, SOLICITAMOS À EMPRESA ASTRAZENECA ALGUMAS INFORMAÇÕES SOBRE UMA NOVA TECNOLOGIA, DESENVOLVIDA POR ELES, PARA TRATAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO, DE FORMA QUE PUDÉSSEMOS SUBMETER ESTE CONTEÚDO À ANS PARA AVALIAÇÃO, E POSTERIOR INCLUSÃO NO ROL COMO MAIS UMA OPÇÃO PARA ATENDER E TRATAR ESTES PACIENTES.

AS INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS DO PRODUTO FORAM SOLICITADAS À EMPRESA.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	8
2.1. População elegível	8
2.2. Custo de tratamento.....	10
2.3. Participação de mercado (<i>market-share</i>).....	10
2.4. Análise de impacto orçamentário	14
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	16
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	17

LISTA DE SIGLAS

ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
CPNPC	Câncer de pulmão de células não pequenas
CPCP	Câncer de pulmão de células pequenas
EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico
EGFR-TKI	Inibidor do sítio da tirosina-quinase associada ao EGFR
INCA	Instituto Nacional do Câncer
QT	Quimioterapia
SNC	Sistema nervoso central
SSS	Sistema de Saúde Suplementar

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. População elegível ao tratamento.....	9
Tabela 2. Projeção da população elegível.	9
Tabela 3. Custo de tratamento	10
Tabela 4. <i>Market-share</i> do cenário referência – Cenário base.	11
Tabela 5. <i>Market-share</i> do cenário referência – Cenário alternativo.....	12
Tabela 6. <i>Market-share</i> pós-implementação – Cenário base.....	13
Tabela 7. <i>Market-share</i> pós-implementação – Cenário alternativo.	14
Tabela 8. Análise de impacto orçamentário – Cenário base.	15
Tabela 9. Análise de impacto orçamentário – Cenário alternativo.	15

Sumário Executivo

Título/pergunta: Qual é o impacto orçamentário decorrente da incorporação de TAGRISSO® (osimertinibe) no rol ANS para o tratamento de segunda linha de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, positivo para mutação EGFR-T790M, cuja doença progrediu quando em uso de, ou após a terapia com EGFR-TKIs?

População-alvo: Pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático, positivo para mutação EGFR-T790M, cuja doença progrediu quando em uso de, ou após a terapia com EGFR-TKIs.

Tecnologia: TAGRISSO® (osimertinibe).

Comparadores: Pemetrexede associada a cisplatina e a associação de bevacizumabe, paclitaxel e cisplatina.

Perspectiva da análise: Sistema de Saúde Suplementar (SSS).

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra

Breve justificativa para a recomendação: TAGRISSO® (osimertinibe) é um EGFR-TKI de terceira geração com atividade significativa contra a mutação de resistência *EGFR*-T790M e mutações comuns de ativação do EGFR, com eficácia significativamente superior à QT baseada em platina no tratamento de segunda linha da população com CPNPC, positivo para a mutação EGFR-T790M.

Síntese de informações econômicas: Uma análise de impacto orçamentário sugere que a incorporação do osimertinibe resultaria em um aumento de R\$ 5,33 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 13,87 milhões no quinto ano, considerando um Market share de 30% no primeiro ano, chegando a 50% no último ano.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é um importante problema de saúde, uma vez que é o tipo de tumor mais frequente em todo o mundo e o principal responsável pelos óbitos causados pela doença. (1) Uma estimativa mundial mostrou uma incidência de 1,8 milhão de casos novos de câncer de pulmão, representando 12,9% de todos os novos casos de câncer, e 1,6 milhão de óbitos (19,4%) para o ano de 2012. (2) No Brasil, será o segundo tumor mais frequente entre homens e o quarto mais frequente entre mulheres, segundo estimativas para o biênio 2018-2019. (2)

O câncer de pulmão pode ser classificado em dois subtipos distintos: câncer de pulmão de células pequenas (CPCP) e câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC). (3,4) Estudos da última década demonstram uma maior frequência do subtipo CPNPC no Brasil. (5,6) A doença é geralmente detectada em estágios avançados, uma vez que se apresenta oligossintomática nos estágios iniciais, e possui uma evolução via de regra agressiva. A sobrevida em cinco anos para pacientes com câncer de pulmão é baixa na maioria das populações do mundo, com média entre 10% e 15%. (2)

Os sítios mais comuns de metástase são pleura, pericárdio, cérebro e osso. (7) No entanto, acredita-se que pacientes com mutação de sensibilização ao receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou rearranjo gênico de ALK apresentem maior incidência de metástase cerebral que os não portadores de mutação. (8) A prevalência de metástases no sistema nervoso central (SNC) para pacientes com mutação em EGFR ao diagnóstico é de aproximadamente 25%, chegando a cerca de 40% dois anos após o diagnóstico. (9)

O EGFR é uma glicoproteína transmembrana codificada por um gene localizado no cromossomo 7. Esta glicoproteína é composta estruturalmente por um domínio extracelular, um domínio transmembrana hidrofóbico e um domínio intracelular com atividade intrínseca de tirosina quinase. (10) A desregulação na sinalização do EGFR, cuja a função fisiológica é regular a proliferação celular, está associada ao desenvolvimento de distintos tipos de câncer, incluindo o CPNPC. (11)

TAGRISSO® (osimertinibe) é a terceira geração de EGFR-TKI, irreversível, indicado no tratamento de pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação positiva no gene *EGFR*. O medicamento é indicado tanto em primeira quanto em segunda linha, para pacientes que progrediram quando em uso ou após a terapia prévia com EGFR-TKIs. (12)

2. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário é uma parte essencial da avaliação econômica de uma tecnologia. A finalidade da análise é estimar as consequências financeiras da adoção e difusão de uma nova intervenção dentro de um contexto de saúde específico. A análise permite prever como uma mudança no cenário de medicamentos e outras intervenções usadas para tratar uma determinada condição de saúde terá impacto sobre o orçamento reservado para esta finalidade.

O presente modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido com o intuito de simular o impacto financeiro da incorporação de TAGRISSO® (osimertinibe) como uma nova opção para o tratamento de CPCNP localmente avançado ou metastático e mutação *EGFR*-T790M positiva, que progrediram quando em uso ou após a terapia com EGFR-TKI, sob perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar (SSS).

2.1. População elegível

Adotou-se uma perspectiva epidemiológica para a determinação da população elegível ao tratamento com TAGRISSO® (osimertinibe).

Para o cálculo da população elegível, partiu-se da população adulta coberta pelo SSS. A esta população, aplicou-se a incidência de câncer de pulmão de 0,0235% (Globocan, 2012), seguida da proporção de pacientes com CPNPC de 85% (INCA, 2018) e da proporção de pacientes com CPNPC avançado de 80,60% (Araújo, 2018). (2,13,14). Destes, 68,80% apresentam histologia não-escamosa (Cronemberger *et al.*, 2018); 75% são testados para mutação EGFR (opinião de especialistas) e 25,4% são positivos após o teste (Ferreira, 2018) (15, 16) Dos pacientes EGFR positivo, 73% são elegíveis ao tratamento de segunda linha, segundo Paz-Arez *et al.*, 2017. (17) Assumiu-se que todos os pacientes são testados para verificar a mutação T790M, e destes 60% a 76% dos testes são considerados válidos, de acordo com os estudos de Arcila *et al.*, 2011, Chouaid *et al.*, 2014 e Yoon *et al.*, 2012. Para a presente análise, assumiu-se que 76% dos pacientes apresentam de testes válidos. (18–20) Dos pacientes testados, em média 55% apresentam T790M positivo, segundo Peter *et al.*, 2014 e Tan *et al.*, 2015. (21,22)

A Tabela 1 apresenta o fluxo de pacientes utilizado para a determinação da população elegível.

Tabela 1. População elegível ao tratamento.

Dados	%	N	Fonte
Cobertura do SSS (ANS)	-	36.340.289	ANS 2018 (23)
Incidência de câncer de pulmão	0,0231%	8.395	Globocan 2012 (13)
Proporção CPNPC	85,00%	7.135	INCA 2018 (2)
Pacientes CPNPC avançado	80,60%	5.751	Araújo <i>et al.</i> , 2018 (14)
Pacientes CPNPC não-escamoso	68,80%	3.957	Cronemberger <i>et al.</i> , 2018 (15)
EGFR testado	75,00%	2.968	Opinião de especialistas
EGFRm identificado após o teste	25,40%	754	Ferreira <i>et al.</i> , 2018 (16)
Pacientes elegíveis ao tratamento em segunda linha	73,00%	550	Paz-Arez <i>et al.</i> , 2017 (17)
Pacientes que tem acesso ao teste T790M	100,00%	550	Premissa
Pacientes com teste válido para mutação T790M	76,00%	418	Arcila <i>et al.</i> , 2011, Chouaid <i>et al.</i> , 2014 e Yoon <i>et al.</i> , 2012 (18–20)
T790M+ identificado	55,00%	230	Peter <i>et al.</i> , 2014 Tan <i>et al.</i> , 2015 (21,22)

ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar; CPNPC: Câncer de pulmão não-pequenas células; EGFR: *Epidermal growth factor receptor*; SSS: Sistema de Saúde Suplementar.

A partir destes dados, realizou-se uma projeção de crescimento para os anos seguintes, com base na expectativa de crescimento populacional do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), conforme demonstra a Tabela 2.

Tabela 2. Projeção da população elegível.

Candidatos a 2º Linha com mutação T790M (SSS)	2020	2021	2022	2023	2024
Crescimento populacional	1,38%	1,32%	1,25%	1,19%	1,14%
TOTAL	237	240	243	246	248

2.2. Custo de tratamento

Para o cálculo do impacto orçamentário foram considerados os custos de tratamento, ano a ano, para o período compreendido entre o primeiro e o quinto ano de acompanhamento das estratégias de tratamento incluídas na análise. O custo de tratamento anual de tratamento, considerando apenas os custos com aquisição de medicamentos, medicação pré-quimioterapia e infusão, sendo ponderado pela sobrevida livre de progressão e sobrevida global de cada comparador provenientes da análise econômica de custo-efetividade desenvolvida e anexada separadamente neste pleito. (Tabela 3)

Tabela 3. Custo de tratamento

Tratamento	1° ano	2° ano	3° ano	4° ano	5° ano
Osimertinibe	R\$ 260.851,02	R\$ 77.667,07	R\$ 13.298,07	R\$ 1.529,34	R\$ 126,65
PEM + CIS	R\$ 119.009,83	R\$ 5.197,67	R\$ 44,97	R\$ 0,12	R\$ 0,00
BEVA + PAC + CIS	R\$ 252.547,56	R\$ 51.874,23	R\$ 25.334,29	R\$ 15.965,04	R\$ 11.335,33

2.3. Participação de mercado (*market-share*)

No cenário base, para pemetrexede + cisplatina e bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina, assumiu-se que apenas estes tratamentos estão atualmente em uso para a população de interesse, assumindo também que os mesmos apresentam participações de mercado equivalentes de 50% cada.

Em um cenário alternativo, também considerando apenas pemetrexede + cisplatina e bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina, assumiu-se as participações de mercado obtidas por um painel de especialistas realizada em maio de 2018 pelo fabricante do osimertinibe.

Sendo assim considerando a população elegível expressa na Tabela 2 e o custo da Tabela 3, temos o *market-share* do cenário referência considerando a participação de mercado equivalente para ambos os comparadores e considerando os valores obtidos por uma pesquisa de mercado, Tabela 4 e Tabela 5, respectivamente.

Tabela 4. Market-share do cenário referência – Cenário base.

Parâmetros	2020	2021	2022	2023	2024
Market-share	100%	100%	100%	100%	100%
Osimertinibe	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
PEM + CIS	50,00%	50,00%	50,00%	50,00%	50,00%
BEVA + PAC + CIS	50,00%	50,00%	50,00%	50,00%	50,00%
Número de pacientes					
Osimertinibe	0	0	0	0	0
PEM + CIS	118	120	121	123	124
BEVA + PAC + CIS	118	120	121	123	124
Custo de tratamento					
Osimertinibe	0	0	0	0	0
PEM + CIS	14.074.675	14.874.532	15.066.799	15.247.144	15.420.589
BEVA + PAC + CIS	29.867.489	36.395.300	39.851.719	42.223.148	44.053.736
Custo total	43.942.164	51.269.832	54.918.518	57.470.292	59.474.324

Tabela 5. *Market-share* do cenário referência – Cenário alternativo.

Parâmetros	2019	2020	2021	2022	2023
Market-share	100%	100%	100%	100%	100%
Osimertinibe	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
PEM + CIS	96,00%	96,00%	96,00%	96,00%	96,00%
BEVA + PAC + CIS	4,00%	4,00%	4,00%	4,00%	4,00%
Número de pacientes					
Osimertinibe	0	0	0	0	0
PEM + CIS	227	230	233	236	238
BEVA + PAC + CIS	9	10	10	10	10
Custo de tratamento					
Osimertinibe	0	0	0	0	0
PEM + CIS	27.023.375	28.559.101	28.928.254	29.274.516	29.607.530
BEVA + PAC + CIS	2.389.399	2.911.624	3.188.138	3.377.852	3.524.299
Custo total	29.412.774	31.470.725	32.116.392	32.652.368	33.131.829

Projetou-se um cenário de *market-share* gradativo, no qual o tratamento com osimertinibe inicia sua participação no mercado em 30% no primeiro ano, atingindo 50% ao final de 5 anos, representando um aumento anual de 5% nesta população, (Tabela 6 e Tabela 7).

Tabela 6. Market-share pós-implementação – Cenário base.

Parâmetros	2019	2020	2021	2022	2023
Market-share	100%	100%	100%	100%	100%
Osimertinibe	30,00%	35,00%	40,00%	45,00%	50,00%
PEM + CIS	35,00%	32,50%	30,00%	27,50%	25,00%
BEVA + PAC + CIS	35,00%	32,50%	30,00%	27,50%	25,00%
Número de pacientes					
Osimertinibe	71	84	97	110	124
PEM + CIS	83	78	73	68	62
BEVA + PAC + CIS	83	78	73	68	62
Custo de tratamento					
Osimertinibe	18.509.698	27.389.900	32.775.793	37.584.977	42.398.658
PEM + CIS	9.852.272	9.699.181	9.071.751	8.418.000	7.742.749
BEVA + PAC + CIS	20.907.242	23.963.690	24.521.427	24.124.182	23.207.724
Custo total	49.269.213	61.052.771	66.368.971	70.127.159	73.349.131

Tabela 7. *Market-share* pós-implementação – Cenário alternativo.

Parâmetros	2019	2020	2021	2022	2023
Market-share	100%	100%	100%	100%	100%
Osimertinibe	30,00%	35,00%	40,00%	45,00%	50,00%
PEM + CIS	67,20%	62,40%	57,60%	52,80%	48,00%
BEVA + PAC + CIS	2,80%	2,60%	2,40%	2,20%	2,00%
Número de pacientes					
Osimertinibe	71	84	97	110	124
PEM + CIS	159	150	140	130	119
BEVA + PAC + CIS	7	6	6	5	5
Custo de tratamento					
Osimertinibe	18.509.698	27.389.900	32.775.793	37.584.977	42.398.658
PEM + CIS	18.916.363	18.622.427	17.417.761	16.162.560	14.866.077
BEVA + PAC + CIS	1.672.579	1.917.095	1.961.714	1.929.935	1.856.618
Custo total	39.098.640	47.929.422	52.155.268	55.677.472	59.121.353

2.4. Análise de impacto orçamentário

A partir do total de pacientes elegíveis apresentados na Tabela 2, dos custos totais de tratamento de cada comparador (Tabela 3) e do *market-share* dos comparadores, pode-se calcular o impacto orçamentário resultante da incorporação do tratamento com TAGRISSO® (osimertinibe) para pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático e mutação *EGFR*-T790M positiva, que progrediram quando em uso ou após a terapia com EGFR-TKI, conforme apresentados na Tabela 8 e Tabela 9.

Tabela 8. Análise de impacto orçamentário – Cenário base.

Ano	Cenário referência (R\$)	Cenário Pós-implementação (R\$)	Incremental (R\$)
2020	43.942.164	49.269.213	5.327.049
2021	51.269.832	61.052.771	9.782.939
2022	54.918.518	66.368.971	11.450.452
2023	57.470.292	70.127.159	12.656.868
2024	59.474.324	73.349.131	13.874.806

Tabela 9. Análise de impacto orçamentário – Cenário alternativo.

Ano	Cenário referência (R\$)	Cenário Pós-implementação (R\$)	Incremental (R\$)
2020	29.412.774	39.098.640	9.685.866
2021	31.470.725	47.929.422	16.458.697
2022	32.116.392	52.155.268	20.038.876
2023	32.652.368	55.677.472	23.025.104
2024	33.131.829	59.121.353	25.989.524

Ao considerar um cenário com de participação de mercado do osimertinibe de 30%, 35%, 40%, 45% e 50% do primeiro ao quinto ano, respectivamente, a análise de impacto orçamentário apresentou um impacto incremental de R\$ 5,33 e R\$ 9,68 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a R\$ 13,87 e R\$ 25,99 milhões no quinto ano, considerando os cenários com participação de mercado igualmente distribuídas para os comparadores e a participação de mercado baseada em opinião de especialistas, respectivamente.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia clínica, segurança e informações econômicas de osimertinibe em pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático e mutação *EGFR*-T790M positiva foram analisadas através de uma revisão sistemática da literatura. Um ensaio clínico randomizado de fase III (AURA3) foi incluído na revisão (24), bem como uma análise de subgrupo (25) e uma análise de desfechos reportados pelos pacientes. (26)

O estudo AURA3 demonstrou que o tratamento com osimertinibe teve eficácia significativamente superior à QT baseada em platina no tratamento de segunda linha da população em questão, com taxas superiores e maior duração da SLP, e resultados significativamente melhores para a taxa de resposta e taxa de controle da doença. A eficácia de osimertinibe também foi superior à QT no subgrupo de pacientes com metástase do SNC. (24) Osimertinibe foi considerado relativamente bem tolerado pelos pacientes e foi associado a menores taxas de EAs de grau ≥ 3 ou que levaram à descontinuação do tratamento. (24) A análise da subpopulação japonesa demonstrou resultados de eficácia e segurança comparáveis ao da coorte do estudo original. (25)

A análise de impacto orçamentário, considerando uma participação inicial de 30% no primeiro ano e 50% no quinto ano, apresentou um impacto incremental de aproximadamente, R\$ 5,33 a R\$ 9,68 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a R\$ 13,87 a R\$ 25,99 milhões no quinto ano, no custo estimado atualmente para o tratamento desta população.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stewart BW, Wild CP. IARC World Cancer Report 2014. WHO Press; 2014.
2. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2017. 130 p.
3. Ministério da Saúde. Brasil. Secretaria de Atenção a Saúde. Portaria nº 957, de 26 de setembro de 2014: Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. Brasília; 2014.
4. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2014 - Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2014.
5. Ismael G, Coradazzi A, Cantarelli A, Abdalla K, Mattos E, Oliveira J, et al. Lung cancer histology in a Brazil: a retrospective study of 1,887 patients. *J Clin Oncol*. 2011;(suppl.):e18039.
6. Trufelli DC, Moraes T V, Lima AA, Giglio AD. Epidemiological profile and prognostic factors in patients with lung cancer. *Rev Assoc Med Bras*. 2016;62(5):428–33.
7. Franceschini JP, Jamnik S, Santoro IL. Survival in a cohort of patients with lung cancer: the role of age and gender in prognosis. *J Bras Pneumol*. 2017 Dec;43(6):431–6.
8. O’Kane GM, Leighl NB. Systemic Therapy of Lung Cancer CNS Metastases Using Molecularly Targeted Agents and Immune Checkpoint Inhibitors. *CNS Drugs*. 2018;[Epub ahead of print].
9. Ahluwalia MS, Becker K, Levy BP. Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors for Central Nervous System Metastases from Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. 2018;[Epub ahead of print].
10. Mello RA de. Epidermal growth factor receptor and K-Ras in non-small cell lung cancer-molecular pathways involved and targeted therapies. *World J Clin Oncol*. 2011;2(11):367–76.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2018. 2018.
12. AstraZeneca do Brasil Ltda. Tagrisso (osimertinibe) [Bula]. 2018.
13. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
14. Araujo LH, Baldotto C, Castro Jr G de, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2018;44(1):55–64.
15. Cronemberger, E Baldotto C, Marinho F, De Marchi P, Araújo L, Franke F, Salles P, et al. EGFR mutation and targeted therapies: difficulties and disparities in access to NSCLC treatment in Brazil. In: IASLC 19th World Conference on Lung Cancer. Toronto; 2018.

16. Ferreira CG, Zalis M, Zukin M, Castro G, Mathias C, Haddad C, et al. P2.01-31 Updated EGFR Mutation Frequency in 1,689 NSCLC Brazilian Patients – A National-Wide Study. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2019 Mar 15];13(10):S676. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086418320434>
17. Paz-Ares L, Tan E-H, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol* . 2017 Feb 1;28(2):270–7.
18. Chouaid C, Dujon C, Do P, Monnet I, Madroszyk A, Le Caer H, et al. Feasibility and clinical impact of re-biopsy in advanced non small-cell lung cancer: A prospective multicenter study in a real-world setting (GFPC study 12-01). *Lung Cancer*. 2014;86(2):170–3.
19. Yoon HJ, Lee HY, Lee KS, Choi Y-L, Ahn M-J, Park K, et al. Repeat Biopsy for Mutational Analysis of Non–Small Cell Lung Cancers Resistant to Previous Chemotherapy: Adequacy and Complications. *Radiology*. 2012;265(3):939–48.
20. Arcila ME, Oxnard GR, Nafa K, Riely GJ, Solomon SB, Zakowski MF, et al. Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay. *Clin Cancer Res*. 2011;17(5):1169–80.
21. Peters S, Zimmermann S, Adjei AA. Oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer: comparative pharmacokinetics and drug-drug interactions. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(8):917–26.
22. Tan C-S, Gilligan D, Pacey S. Treatment approaches for EGFR-inhibitor-resistant patients with non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):e447-59.
23. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Como Participar da Atualização do Rol [Internet]. 2019. Available from: <http://www.ans.gov.br/participacao-da-sociedade/atualizacao-do-rol-de-procedimentos/como-participar-da-atualizacao-do-rol>
24. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;[Epub ahead of print].
25. Akamatsu H, Katakami N, Okamoto I, Kato T, Hak Y, Fumio K, et al. Osimertinib in Japanese patients with EGFR T790M mutation- positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA3 trial. *Cancer Sci*. 2018;109(6):1930–8.
26. Lee CK, Novello S, Rydén A, Mann H, Mok T. Patient-Reported Symptoms and Impact of Treatment With Osimertinib Versus Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The AURA3 Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(18):1853–60.