



**NOTA TÉCNICA AVALIAÇÃO
TECNOLÓGICA EM SAÚDE (ATS) Nº 338**

Solicitante: Juiz Dr. Emilio de Medeiros Viana

Vara 15ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0177468-
42.2019.8.06.0001

Data: 02 / 12 / 2019

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema	02
1. Considerações teóricas	02
2. Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos	2-5
3. Sobre a liberação na ANVISA e custo da medicação/material	5-6
4. Sobre a incorporação pela CONITEC e do fornecimento da medicação pelo SUS	6-9
5. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	9-10
6. Conclusões	10-16
7. Respostas aos questionamentos	10-16
8. Referências	17-18



NOTA TÉCNICA

1) Tema:

Trata-se de pedido de avaliação a respeito do medicamento (Tagrisso® osimertinibe) para paciente F.L.M.Campos, 50 anos, portador de neoplasia de pulmão (CID 10 C34.9 = neoplasia maligna dos brônquios ou pulmões, não especificado) avançada com metástases cerebrais e meníngeas.

1) Considerações teóricas

Segundo relatório do médico oncologista e neurocirurgião que o acompanha, o paciente tem neoplasia de pulmão avançada (estágio IV) com carcinomatose meníngea sendo submetido à cirurgia do tumor primário em 2016, quimioterapia adjuvante e em 2018 a neurocirurgia por metástase cerebral, apresentado “limitação visual, motora (ataxia) e comprometimento cognitivo” estando “incapacitado para as atividades funcionais (trabalho) em caráter definitivo”. Em setembro de 2018 iniciou quimioterapia paliativa com erlotinibe devido a mutação do gene do EGFR porém com progressão do tumor em sistema nervoso central (SNC) solicitado o uso de osimertinibe 80mg via oral ao dia.

2) Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos

TAGRISSO® contém a substância ativa osimertinibe que pertence à classe de medicamentos contra o câncer chamados inibidores de tirosina quinase.

Osimertinibe é a terceira geração de EGFR-TKI (Inibidores do sítio da tirosina-quinase associada ao receptor do fator de crescimento



epidérmico(EGFR). O osimertinibe é um inibidor irreversível de terceira geração do sítio da tirosina-quinase associada ao receptor de fator de crescimento epidérmico(EGFR-TKI) que inibe seletivamente tanto a sensibilização a EGFR-TKI e mutações de resistência EGFR T790M.

Segundo bula aprovada pela ANVISA ao se considerar o uso de **TAGRISSO**[®] como tratamento para o câncer de pulmão localmente avançado ou metastático, **é importante que o status positivo da mutação EGFR seja determinado**. Para determinar este status será necessário solicitar a realização de um teste que utilizará o DNA do tecido tumoral ou o DNA tumoral circulante (ctDNA), obtido de uma amostra de sangue (plasma). Somente teste(s) robusto(s), confiável(eis) e sensível(eis) com utilidade demonstrada para a determinação do status de mutação do EGFR deve(m) ser utilizado(s).A determinação positiva do status da mutação EGFR (mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) para tratamento de primeira linha ou mutações T790M na progressão quando em uso de, ou após a terapia com inibidores da tirosina quinase dos EGFRs), utilizando tanto o teste com base no tecido como no plasma indica elegibilidade para o tratamento com **TAGRISSO**[®]. No entanto, se o teste no plasma (ctDNA) for utilizado e o resultado for negativo, recomenda-se que seja repetido o teste com o tecido sempre que possível, devido à possibilidade de resultados falso-negativos do teste com base no plasma.Segundo relatório médico o paciente tem mutação do gene do EGFR embora não conste nos autos qual o teste realizado.



Suresh S. Ramalingam *et al* no Estudo FLAURA publicado no NEJM em 2018 compararam o osimertinibe com o EGFR-TKIs padrão em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) com mutação EGFR positiva não tratada previamente. Neste estudo de fase 3, duplo-cego, designou-se aleatoriamente 556 pacientes com CPNPC avançado positivo para mutação EGFR não tratada (exclusão do exon 19 ou L858R) na proporção de 1:1 para receber osimertinibe (na dose de 80 mg uma vez diariamente) ou um EGFR-TKI padrão (gefitinibe na dose de 250 mg uma vez ao dia ou erlotinibe na dose de 150 mg uma vez ao dia). O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão avaliada pelo investigador. A sobrevida média livre de progressão foi significativamente maior com osimertinibe do que com EGFR-TKIs padrão (**18,9 meses vs. 10,2 meses**; taxa de risco para progressão ou morte da doença, 0,46; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,37 a 0,57; $P < 0,001$). A taxa de resposta objetiva foi semelhante nos dois grupos: **80% com osimertinibe e 76% com EGFR-TKIs padrão** (odds ratio 1,27; IC95% 0,85-1,90; $P = 0,24$). A duração mediana da resposta foi de **17,2 meses** (IC 95%, 13,8 a 22,0) com osimertinibe versus **8,5 meses** (IC 95%, 7,3 a 9,8) com EGFR-TKIs padrão. Os dados sobre a sobrevida global foram imaturos na análise interina. A taxa de sobrevida aos 18 meses foi **83%** (IC 95%, 78 a 87) com osimertinibe e **71%** (IC95%, 65 a 76) com EGFR-TKIs padrão (taxa de risco de morte, 0,63; IC 95%, 0,45 a 0,88; $P = 0,007$ [não significativo na análise interina]). Eventos adversos de grau 3 ou superior foram menos frequentes com osimertinibe do que com EGFR-TKIs padrão (34% vs. 45%).



O osimertinibe segundo portando, o estudo FLAURA (ClinicalTrials .gov número, NCT02296125 financiado pela AstraZeneca) mostrou eficácia superior à dos EGFR-TKIs padrão na primeira linha tratamento de CPNPC avançado positivo para mutação EGFR, com perfil de segurança semelhante e taxas mais baixas de eventos adversos graves.

3) Sobre a liberação pela ANVISA e custo do medicamento

O medicamento Mesilato de Osimertinibe (Tagrisso®) possui registro ativo na ANVISA para as seguintes indicações:

TAGRISSO é indicado para o tratamento de pacientes adultos com um tipo de câncer de pulmão chamado câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) quando:

- o paciente teve resultado positivo para o teste de mutações de deleção do éxon 19 ou substituição do éxon 21 (L858R) do EGFRs (Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico) para o tratamento inicial do câncer.
- o paciente teve resultado positivo para o teste de mutação T790M e o câncer progrediu durante o uso de, ou após terapia prévia com outros medicamentos inibidores de tirosina quinase dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFRs).

Segundo pesquisa no site da ANVISA, este medicamento não possui genérico no mercado nacional, sendo o único medicamento disponível com esse princípio ativo.



Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (1 ano)
	R\$ 24.459,75	R\$ 19.528,66	R\$ 24.132,11	R\$ 24.132,11	R\$ 289.585,32
TAGRISSE (ASTRAZENECA) 80 MG COM REV CT BL AL AL X 30					
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo					

4) Sobre o fornecimento da medicação/material pelo SUS:

SOBRE A ASSISTÊNCIA ONCOLÓGICA NO SUS:

É importante esclarecer, que a assistência oncológica no SUS não se constitui em assistência farmacêutica, a que, no geral e equivocadamente, se costuma resumir o tratamento do câncer. Ela não se inclui no bloco da Assistência Farmacêutica, mas no bloco da Assistência à Saúde de Média e Alta Complexidade (MAC) e é ressarcida por meio de procedimentos específicos (cirúrgicos, radioterápicos, quimioterápicos e iodoterápicos). Para esse uso, eles são informados como procedimentos quimioterápicos no subsistema APAC (autorização de procedimentos de alta complexidade), do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS); devem ser fornecidos pelo estabelecimento de saúde credenciado no SUS e habilitado em Oncologia; e são ressarcidos conforme o código da APAC.



Para o tratamento do câncer é necessário a “assistência oncológica” (e não simplesmente a “assistência farmacêutica”), assistências estas que se incluem em diferentes pactuações e rubricas orçamentárias. Cabe exclusivamente ao corpo clínico do estabelecimento de saúde credenciado e habilitado à prerrogativa e a responsabilidade pela prescrição, conforme as condutas adotadas no hospital. Além do mais, os procedimentos que constam na tabela do SUS não se referem a medicamentos, mas, sim, a indicações terapêuticas de tipos e situações tumorais especificadas em cada procedimento descritos e independentes de esquema terapêutico utilizado, cabendo informar ainda que a responsabilidade pela padronização dos medicamentos é dos estabelecimentos habilitados em Oncologia e a prescrição, prerrogativa do médico assistente do doente, conforme conduta adotada naquela instituição. Ou seja, os estabelecimentos de saúde credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, não cabendo, de acordo com as normas de financiamento do SUS, a União e as Secretarias de Saúde arcarem com o custo administrativo de medicamentos oncológicos.

Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos. Na área de Oncologia, o SUS é estruturado para atender de uma forma integral e integrada os pacientes que necessitam de tratamento de neoplasia maligna.

Atualmente, a Rede de Atenção Oncológica está formada por estabelecimentos de saúde habilitados como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em



Oncologia (UNACON) ou como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). Os hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento. Essa assistência abrange sete modalidades integradas: diagnóstico, cirurgia oncológica, radioterapia, quimioterapia (oncologia clínica, hematologia e oncologia pediátrica), medidas de suporte, reabilitação e cuidados paliativos.

O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem diretamente medicamentos contra o câncer, assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (Conforme pode ser visto em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>).

É importante informar que para o paciente ter acesso ao tratamento oncológico pelo SUS, o mesmo deverá estar matriculado em estabelecimento de saúde habilitado pelo SUS na área de Alta Complexidade em Oncologia, na região onde reside e estar sendo acompanhado pela equipe médica, que prescreverá o tratamento conforme protocolos clínicos previamente padronizados.

Caso o Hospital que assiste o paciente não tenha incorporado o medicamento Tagrisso® (osimertinibe) em seu estabelecimento, sugere-se ao autor que verifique junto ao médico prescritor, quanto à possibilidade de adequação do tratamento requerido às alternativas fornecidas pelo hospital, até que o Hospital faça a aquisição do medicamento solicitado, uma vez que, a responsabilidade de incorporação e fornecimento é do Hospital Credenciado. Entretanto, para o tratamento de diversos tipos de câncer, existe uma gama de medicamentos antineoplásicos (quimioterápicos) que são fornecidos pelos hospitais credenciados



(CACON e UNACON). É importante informar que cabe aos CACONS/UNACONS a elaboração do protocolo interno de padronização de medicamentos.

5) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público e a incorporação pela CONITEC:

O PCDT do Ministério da Saúde (2014) contempla o tratamento do carcinoma de pulmão no Estágio IIIB, IV e doença recidivada:

- Radioterapia torácica associada ou não à quimioterapia;
- Quimioterapia paliativa;
- Ressecção cirúrgica de metástase cerebral isolada, seguida ou não por radioterapia craniana;
- Radioterapia externa, associada ou não à radioterapia intersticial, para lesões endobrônquicas sintomáticas;
- Radioterapia paliativa, com finalidade antiálgica ou hemostática

Não há protocolo para a incorporação deste medicamento pelo SUS em análise na CONITEC atualmente.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou a ampliação do uso do osimertinibe para tratamento de primeira-linha em casos de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC). A ANVISA publicou a Resolução n.º 927, de 12 de abril de 2018 no Diário Oficial da União de 16 de abril de 2018, aprovando a nova indicação para uso de 80 mg de Osimertinibe uma vez ao dia, para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC)



localmente avançado ou metastático, cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou substituição do éxon 21 (L858R) dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFRs). Portanto, conforme foi realizado no estudo clínico (FLAURA) que subsidiou a nova indicação, existe a necessidade de confirmação da existência de uma das mutações no paciente por meio de teste laboratorial para que haja a indicação do medicamento Tagrisso® como primeira linha.

6) Conclusões

7) Respostas aos Questionamentos do Magistrado

a - Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame? Qual o índice de cura, assim como, há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente?

Sim. O estudo FLAURA, que avaliou o uso de osimertinibe em primeira linha para pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas metastático (CPCNPm) e mutação ativadora em EGFR. O ensaio clínico de fase III já havia mostrado benefício significativo do uso desse inibidor de tirosina quinase (TKI) de 3ª geração em comparação a TKIs de gerações pregressas como o erlotinibe usado previamente pelo paciente, com ganho em sobrevida livre de progressão e em duração de resposta. Segundo o ensaio clínico o osimertinibe mostra positividade também para sobrevida global (SG), reportando superioridade desse desfecho para os pacientes que o usaram, com significância estatística e clínica em relação ao braço de erlotinibe/gefitinibe. Os dados de segurança e



tolerância à medicação parecem compatíveis com os das publicações prévias. O osimertinibe já é aprovado em diversos países, incluindo o Brasil, como tratamento inicial para câncer de pulmão de células não pequenas metastático (CPCNPm) e com mutação ativadora em EGFR. Os resultados reforçam o benefício desse inibidor de tirosina quinase (TKI) para essa indicação.

Não há expectativa de cura para o câncer de pulmão metastático avançado.

Há recomendação em bula quanto a não tomar **TAGRISSO**[®] se houver alergia (hipersensibilidade) ao osimertinibe ou a qualquer outro excipiente contido na fórmula do medicamento assim como se estiver tomando Erva de São João (*Hypericum perforatum*). As reações adversas mais comuns associadas ao osimertinibe incluem diarreia, erupção cutânea, pele seca e redução da contagem de plaquetas e alguns glóbulos brancos.

Segundo protocolo do Ministério da Saúde a quimioterapia deve ser suspensa, temporária ou definitivamente, na ocorrência de:

- Toxicidade clínica graus 3 e 4, conforme os parâmetros propostos pelo National Cancer Institute (EUA), de uso internacional;
- Redução da capacidade funcional do doente para os níveis 2, 3 ou 4 da escala de Zubrod;
- Ausência de resposta após o 4º ciclo de quimioterapia;
- Após 6 ciclos de quimioterapia, nos doentes responsivos;
- A qualquer tempo, na evidência de progressão neoplásica;
- Falta de aderência ao tratamento;



- Manifestação voluntária do doente, após esclarecimento dos riscos envolvidos.

b - Há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

Não

c - Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?

O tratamento de primeira linha com osimertinibe estendeu a sobrevida global em comparação com os inibidores da tirosina quinase mais antigos, gefitinibe e erlotinibe em pacientes com câncer de pulmão de células pequenas não avançado (NSCLC) com mutação no EGFR, de acordo com os resultados gerais de sobrevida tardia do estudo FLAURA fase III. A sobrevida global média foi de 38,6 meses com osimertinibe versus 31,8 meses com EGFR de primeira geração. inibidores da tirosina quinase, representando uma melhora relativa na sobrevida de 21%. Após 3 anos, 54% dos pacientes tratados com osimertinibe estavam vivos em comparação com 44% no grupo controle.

FLAURA é o primeiro estudo a mostrar uma sobrevida geral melhorada com um inibidor de tirosina quinase de terceira geração versus inibidores de tirosina quinase de primeira geração em NSCLC. Esses resultados apóiam a eficácia clínica do inibidor de tirosina quinase de terceira geração osimertinibe. Na análise primária do estudo, relatada anteriormente, o osimertinibe melhorou a sobrevida livre de progressão de 10,2 meses para 18,9 meses versus um



inibidor de tirosina quinase de primeira geração - uma melhoria de 54% ($P < 0,001$). FLAURA abrangeu 556 pacientes com CPNPC estágio IV recém-diagnosticado, sem tratamento e com mutação no EGFR e com **status de desempenho de 0 a 1** da Organização Mundial da Saúde. Ressalta-se que o paciente em questão apresenta “limitação visual, motora (ataxia) e comprometimento cognitivo” estando “incapacitado para as atividades funcionais (trabalho) em caráter definitivo” com status de desempenho e capacidade funcional comprometidas portanto, presume-se diferente do status de desempenho de 0 a 1 do grupo do estudo. Foram permitidas metástases estáveis no sistema nervoso central. Dois terços dos pacientes eram mulheres. Aos 24 meses, 74% do grupo osimertinibe e 59% do braço comparador estavam vivos. As taxas de sobrevida em 36 meses foram de 54% e 44%, respectivamente. **O custo estimado do tratamento em um ano é de R\$ 289.585,32.**

d - O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?

O medicamento solicitado Osimertinibe (Tagrisso®) tem registro na ANVISA número 116180254, não está presente na RENAME, bem como não faz parte dos componentes básicos da assistência farmacêutica, portanto não disponível pelo SUS.

e - Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público?



Segundo PCDT do MS sobre Oncologia(2014) em doentes com doença avançada ou metastática ao diagnóstico, a quimioterapia paliativa resulta em modesto incremento na sobrevida mediana (2-3 meses), com possibilidade de controle temporário dos sintomas, mas sem expectativa de cura. Muitos esquemas de quimioterapia sistêmica podem ser usados com finalidade paliativa, contendo medicamentos tais como cisplatina, carboplatina, etoposido, mitomicina C, vimblastina, vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, pemetrexede, erlotinibe, gefitinibe, bevacizumabe e cetuximabe, em monoterapia ou em associações, por até três linhas de tratamento. A seleção do tratamento deve considerar as características fisiológicas e capacidade funcional individuais, tipo histológico, perfil de toxicidade clínica, preferências do doente e protocolos terapêuticos institucionais. A presença da mutação do gene que codifica o receptor para o fator de crescimento epitelial (EGFR) é um fator preditivo de resposta aos inibidores do sítio da tirosina-quinase associada ao EGFR, tais como o erlotinibe(usado pelo paciente) e o gefitinibe. Nesta condição, monoterapia com um destes medicamentos é uma opção terapêutica aceitável para quimioterapia paliativa inicial ou após falha a outro esquema terapêutico. Recomenda-se que a quimioterapia paliativa de 2ª linha ou 3ª linha seja realizada apenas para doentes com capacidade funcional 0 ou 1 na escala de Zubrod. Inexiste evidência científica de que o tratamento antineoplásico paliativo de 2ª ou 3ª linha seja seguro ou eficaz para doentes com capacidade funcional comprometida (nível igual ou maior que 2 na escala de Zubrod = sintomático,acamado<50% do dia).Não consta no relatório especificamente sobre a escala de grau de desempenho de Zubrod,embora conste que há “limitação visual, motora (ataxia) e comprometimento cognitivo” estando “incapacitado para as atividades funcionais(trabalho) em caráter definitivo”.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



f - Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?

Não

g - Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?

Há indicação para o uso do osimertinibe em pacientes com neoplasia de pulmão com resultado positivo para mutação do gene do EGFR e quando o câncer progrediu durante o uso de, ou após terapia prévia com outros medicamentos inibidores de tirosina quinase dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFRs) como o erlotinibe usado pelo paciente há um ano.

O medicamento solicitado Osimertinibe(Tagrisso®) tem registro na ANVISA, não está presente na RENAME, bem como não faz parte dos componentes básicos da assistência farmacêutica, portanto não disponível pelo SUS. Tem um custo elevadíssimo.

O tratamento de primeira linha com osimertinibe estendeu a sobrevida global em comparação com os inibidores da tirosina quinase mais antigos, gefitinibe e erlotinibe em pacientes com câncer de pulmão de células pequenas não avançado (NSCLC) com mutação no EGFR, de acordo com os resultados gerais de sobrevida tardia do estudo FLAURA fase III. A sobrevida global média foi de



38,6 meses com osimertinibe versus 31,8 meses com EGFR de primeira geração inibidores da tirosina quinase, representando uma melhora relativa na sobrevida de 21%. Após 3 anos, 54% dos pacientes tratados com osimertinibe estavam vivos em comparação com 44% no grupo controle.

FLAURA é o primeiro estudo a mostrar uma sobrevida geral melhorada com um inibidor de tirosina quinase de terceira geração versus inibidores de tirosina quinase de primeira geração em NSCLC. O estudo FLAURA demonstrou que o osimertinibe melhorou a sobrevida livre de progressão de 10,2 meses para 18,9 meses versus um inibidor de tirosina quinase de primeira geração - uma melhoria de 54% (P <0,001). Aos 24 meses, 74% do grupo osimertinibe e 59% do braço comparador estavam vivos. As taxas de sobrevida em 36 meses foram de 54% e 44%, respectivamente.

Não há expectativa de cura para o câncer de pulmão metastático avançado como no paciente em questão.



8) Referências

1. 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.
2. J.-C. Soria, Y. Ohe, J. Vansteenkiste, T. Reungwetwattana, B. Chewaskulyong, K.H. Lee, A. Dechaphunkul, F. Imamura, N. Nogami, T. Kurata, I. Okamoto, C. Zhou, B.C. Cho, Y. Cheng, E.K. Cho, P.J. Voon, D. Planchard, W.-C. Su, J.E. Gray, S.-M. Lee, R. Hodge, M. Marotti, Y. Rukazenzov, and S.S. Ramalingam, for the FLAURA Investigators*. Osimertinib in Untreated *EGFR*-Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:113-25.
3. ANVISA. Resolução n.º 927, de 12 de abril de 2018 no Diário Oficial da União de 16 de abril de 2018.
4. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 957, DE 26 DE SETEMBRO DE 2014.
5. Carcinoma de pulmão. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Ministério da Saúde. 2014
6. Targrisso®. AstraZeneca. Bula para profissional de saúde. ANVISA
7. Jiang T, Su C, Ren S, Cappuzzo F, Rocco G, Palmer JD, van Zandwijk N, Blackhall F, Le X, Pennell NA, Zhou C; written on behalf of the AME Lung Cancer Collaborative Group. A consensus on the role of osimertinib in non-small cell lung cancer from the AME Lung Cancer



Collaborative Group. J Thorac Dis 2018;10(7):3909-3921. doi:
10.21037/jtd.2018.07.61