

# TAGRISSO® (osimertinibe) no tratamento de 1ª linha do CPNPC localmente avançado ou metastático, EGFR+

---

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

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

## **SUMÁRIO**

SUMÁRIO .....	2
SUMÁRIO EXECUTIVO .....	5
1. INTRODUÇÃO .....	6
2. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	7
2.1. População elegível.....	7
2.2. Custo de tratamento.....	8
2.3. Participação de mercado .....	8
2.4. Análise de impacto orçamentário.....	13
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	14
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	15

## LISTA DE SIGLAS

CPCP	Câncer de pulmão de células pequenas
CPNPC	Câncer de pulmão de células não pequenas
EAs	Evento adverso
EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico
SNC	Sistema nervoso central
SSS	Sistema de Saúde Suplementar
TKI	Inibidor de tirosina quinase

## LISTA DE TABELAS

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

## SUMÁRIO EXECUTIVO

### Sumário Executivo

**Título/pergunta:** Qual é o impacto orçamentário decorrente da incorporação de TAGRISSO® (osimertinibe) no rol ANS como tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) em *EGFR*, quando comparado ao erlotinibe, gefitinibe ou afatinibe?

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

**População-alvo:** Pacientes em primeira linha de tratamento para câncer de pulmão de células não-pequenas localmente avançado ou metastático, que apresentam mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) em *EGFR*.

**Tecnologia:** TAGRISSO® (osimertinibe).

**Comparadores:** EGFR-TKIs de primeira ou segunda geração (gefitinibe, erlotinibe ou afatinibe).

**Perspectiva da análise:** Sistema de Saúde Suplementar

**Breve justificativa para a recomendação:** TAGRISSO® (osimertinibe) é um EGFR-TKI de terceira geração, irreversível, seletivo para os receptores mutados e com boa penetração no SNC, indicado como tratamento de primeira linha para pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático, positivos para mutação em *EGFR*. De acordo com as evidências científicas avaliadas, o uso de osimertinibe foi associado ao aumento da SLP na população geral e em pacientes com metástase no SNC, além de apresentar um perfil de segurança consistente e favorável em relação aos EGFR-TKIs de primeira ou segunda geração.

**Síntese de informações econômicas:** Uma análise de impacto orçamentário sugere que a incorporação do osimertinibe resultaria em um impacto variando de R\$ 20 milhões no primeiro ano até R\$ 120 milhões no quinto 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 um EGFR-TKI de terceira geração, irreversível e seletivo para os receptores mutados, indicado no tratamento de pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático. O medicamento é indicado no tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) dos EGFRs e no tratamento 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 inibidores da tirosina quinase dos EGFRs. (12)

## 2. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O presente modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido com o intuito de simular o impacto financeiro da incorporação de osimertinibe (TAGRISSO®) como uma nova opção de primeira linha para o tratamento de CPNPC localmente avançado ou metastático e mutação EGFR positiva, 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 osimertinibe (TAGRISSO®).

Para cálculo da população elegível, partiu-se da população adulta coberta pelo SSS. (13) A esta população, aplicou-se a incidência de câncer de pulmão de 0,0231% (Globocan, 2012), seguida da proporção de pacientes com CPNPC de 85% (INCA 2018) e da proporção de pacientes com CPNPC avançado de 80,6% (Araújo *et al.*, 2018). (2,14,15) Destes, 68,8% 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 *et al.*, 2018). (15,16)

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

**Tabela 1. População elegível ao tratamento.**

Dados	%	N	Fonte
Pacientes cobertos pelo SSS	-	<b>36.340.289</b>	ANS 2018 (13)
Incidência de câncer de pulmão (%)	0,0231%	8.395	Globocan 2012 (14)
Proporção CPNPC (%)	85,0%	7.135	INCA 2018 (2)
Pacientes avançados (%)	80,6%	5.751	Araújo <i>et al.</i> , 2018 (15)
Proporção não-escamoso (%)	68,8%	3.957	Cronemberger <i>et al.</i> , 2018 (17)
EGFR testado (%)	75,0%	2.968	Opinião de especialista
EGFRm identificado após o teste (%)	25,4%	754	Ferreira <i>et al.</i> , 2018 (16)

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

A partir destes dados, realizou-se uma projeção de crescimento para os anos seguintes, com base na expectativa de crescimento populacional do IBGE, conforme demonstra a Tabela 2. (18)

**Tabela 2. Projeção da população elegível.**

Candidatos a 1º Linha com mutação EGFR (SSS)	2020	2021	2022	2023	2024
<b>Crescimento populacional</b>	1,38%	1,32%	1,25%	1,19%	1,14%
<b>TOTAL</b>	<b>775</b>	<b>785</b>	<b>795</b>	<b>805</b>	<b>814</b>

SSS: Sistema de Saúde Suplementar; EGFR: *Epidermal growth factor receptor*.

## 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. Estes custos contemplam apenas o tratamento medicamentoso, 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	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano
<b>Osimertinibe</b>	R\$ 306.085,27	R\$ 170.441,00	R\$ 105.706,71	R\$ 74.584,99	R\$ 56.817,52
<b>Afatinibe</b>	R\$ 41.405,79	R\$ 13.761,52	R\$ 6.545,18	R\$ 3.946,06	R\$ 2.691,10
<b>Erlotinibe</b>	R\$ 62.526,01	R\$ 20.710,49	R\$ 9.843,40	R\$ 5.932,74	R\$ 4.045,20
<b>Gefitinibe</b>	R\$ 36.911,95	R\$ 12.226,34	R\$ 5.811,00	R\$ 3.502,37	R\$ 2.388,06

## 2.3. Participação de mercado

Para o cenário base, para os EGFR-TKI de primeira geração, afatinibe, erlotinibe e gefitinibe, 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 33,33% cada.



Em um cenário alternativo, também considerando apenas os EGFR-TKI de primeira geração, 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 os custos da Tabela 3, temos o *market-share* do cenário referência para os cenários base e alternativo. (Tabela 4 e Tabela 5)

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

<b>Parâmetros</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>
<b>Market-share</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>
<b>Osimertinibe</b>	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
<b>Afatinibe</b>	33,33%	33,33%	33,33%	33,33%	33,33%
<b>Erlotinibe</b>	33,33%	33,33%	33,33%	33,33%	33,33%
<b>Gefitinibe</b>	33,33%	33,33%	33,33%	33,33%	33,33%
<b>Número de pacientes</b>					
<b>Osimertinibe</b>	0	0	0	0	0
<b>Afatinibe</b>	258	262	265	268	271
<b>Erlotinibe</b>	258	262	265	268	271
<b>Gefitinibe</b>	258	262	265	268	271
<b>Custo de tratamento</b>					
<b>Osimertinibe</b>	0	0	0	0	0
<b>Afatinibe</b>	10.698.582	14.395.077	16.268.979	17.487.096	18.386.967
<b>Erlotinibe</b>	16.155.702	21.719.487	24.538.565	26.370.899	27.724.531
<b>Gefitinibe</b>	9.537.446	12.822.002	14.486.232	15.567.941	16.367.052
<b>Custo total</b>	<b>36.391.730</b>	<b>48.936.566</b>	<b>55.293.776</b>	<b>59.425.936</b>	<b>62.478.551</b>

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

<b>Parâmetros</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>
<b>Market-share</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>
<b>Osimertinibe</b>	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
<b>Afatinibe</b>	8,89%	8,89%	8,89%	8,89%	8,89%
<b>Erlotinibe</b>	35,56%	35,56%	35,56%	35,56%	35,56%
<b>Gefitinibe</b>	55,56%	55,56%	55,56%	55,56%	55,56%
<b>Número de pacientes</b>					
<b>Osimertinibe</b>	0	0	0	0	0
<b>Afatinibe</b>	69	70	71	72	72
<b>Erlotinibe</b>	276	279	283	286	289
<b>Gefitinibe</b>	431	436	442	447	452
<b>Custo de tratamento</b>					
<b>Osimertinibe</b>	0	0	0	0	0
<b>Afatinibe</b>	2.852.955	3.838.687	4.338.394	4.663.226	4.903.191
<b>Erlotinibe</b>	17.232.749	23.167.453	26.174.470	28.128.958	29.572.834
<b>Gefitinibe</b>	15.895.744	21.370.003	24.143.720	25.946.569	27.278.421
<b>Custo total</b>	<b>35.981.448</b>	<b>48.376.143</b>	<b>54.656.584</b>	<b>58.738.753</b>	<b>61.754.445</b>

Projetou-se um cenário de *market-share* gradativo, no qual o tratamento com osimertinibe inicia sua participação no mercado em 10% no primeiro ano, atingindo 30% ao final de 5 anos, representando um aumento anual de 5% nesta população. (Tabela 6 e Tabela 7).

**Tabela 6. Market-share projetado pós-implementação – cenário base.**

<b>Parâmetros</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>
<b>Market-share</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>
<b>Osimertinibe</b>	10,00%	15,00%	20,00%	25,00%	30,00%
<b>Afatinibe</b>	30,00%	28,33%	26,67%	25,00%	23,33%
<b>Erlotinibe</b>	30,00%	28,33%	26,67%	25,00%	23,33%
<b>Gefitinibe</b>	30,00%	28,33%	26,67%	25,00%	23,33%
<b>Número de pacientes</b>					
<b>Osimertinibe</b>	78	118	159	201	244
<b>Afatinibe</b>	233	223	212	201	190
<b>Erlotinibe</b>	233	223	212	201	190
<b>Gefitinibe</b>	233	223	212	201	190
<b>Custo de tratamento</b>					
<b>Osimertinibe</b>	23.726.235	49.269.292	76.951.953	106.917.306	139.020.848
<b>Afatinibe</b>	9.628.724	12.413.603	13.364.426	13.621.989	13.522.951
<b>Erlotinibe</b>	14.540.132	18.729.127	20.156.272	20.540.278	20.387.854
<b>Gefitinibe</b>	8.583.702	11.056.656	11.899.165	12.125.861	12.035.878
<b>Custo total</b>	<b>56.478.792</b>	<b>91.468.678</b>	<b>122.371.816</b>	<b>153.205.434</b>	<b>184.967.532</b>

**Tabela 7. Market-share projetado pós-implementação – cenário alternativo.**

<b>Parâmetros</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>
<b>Market-share</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>
<b>Osimertinibe</b>	10,00%	15,00%	20,00%	25,00%	30,00%
<b>Afatinibe</b>	8,00%	7,56%	7,11%	6,67%	6,22%
<b>Erlotinibe</b>	32,00%	30,22%	28,44%	26,67%	24,89%
<b>Gefitinibe</b>	50,00%	47,22%	44,44%	41,67%	38,89%
<b>Número de pacientes</b>					
<b>Osimertinibe</b>	78	118	159	201	244
<b>Afatinibe</b>	62	59	57	54	51
<b>Erlotinibe</b>	248	237	226	215	203
<b>Gefitinibe</b>	388	371	353	335	316
<b>Custo de tratamento</b>					
<b>Osimertinibe</b>	23.726.235	49.269.292	76.951.953	106.917.306	139.020.848
<b>Afatinibe</b>	2.567.660	3.310.294	3.563.847	3.632.530	3.606.120
<b>Erlotinibe</b>	15.509.474	19.977.735	21.500.024	21.909.630	21.747.045
<b>Gefitinibe</b>	14.306.169	18.427.760	19.831.941	20.209.768	20.059.797
<b>Custo total</b>	<b>56.109.538</b>	<b>90.985.081</b>	<b>121.847.764</b>	<b>152.669.235</b>	<b>184.433.810</b>

## 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* do comparadores, pode-se calcular o impacto orçamentário resultante da incorporação do tratamento com osimertinibe (TAGRISSO®) para pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático e mutação EGFR positiva, conforme apresentado na Tabela 8 e Tabela 9, para o cenário base e alternativo, respectivamente.

**Tabela 8. Análise de impacto orçamentário – cenário base.**

Ano	Cenário referência (R\$)	Cenário Pós-implementação (R\$)	Incremental (R\$)
2020	36.391.730	56.478.792	20.087.062
2021	48.936.566	91.468.678	42.532.112
2022	55.293.776	122.371.816	67.078.039
2023	59.425.936	153.205.434	93.779.498
2024	62.478.551	184.967.532	122.488.981

**Tabela 9. Análise de impacto orçamentário – cenário alternativo.**

Ano	Cenário referência (R\$)	Cenário Pós-implementação (R\$)	Incremental (R\$)
2020	35.981.448	56.109.538	20.128.090
2021	48.376.143	90.985.081	42.608.938
2022	54.656.584	121.847.764	67.191.180
2023	58.738.753	152.669.235	93.930.482
2024	61.754.445	184.433.810	122.679.365

Ao considerar um cenário com de participação de mercado do osimertinibe de 10%, 15%, 20%, 25% e 30% do primeiro ao quinto ano, respectivamente, a análise de impacto orçamentário apresentou um impacto incremental de R\$ 20 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a aproximadamente R\$122.7 milhões no quinto ano.

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de TAGRISSO® (osimertinibe) no tratamento de primeira linha CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação em *EGFR* (deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 [L858R]), foi avaliado por meio de uma revisão sistemática da literatura. Um ECR de fase III (19) com evidências de alta qualidade foi incluído.

No estudo FLAURA (19), o tratamento de primeira linha com osimertinibe em pacientes com CPNPC e mutação em *EGFR* demonstrou um aumento nas estimativas de SLP e um padrão de segurança similar quando comparado aos EGFR-TKIs padrão (erlotinibe e gefitinibe), com mediana de 18,9 meses *versus* 10,2 meses;  $p < 0,001$ . Este benefício foi mantido quando analisado de acordo com a presença ou ausência de metástase no SNC. A análise interina de sobrevida global apontou uma diminuição no risco de morte entre pacientes que utilizaram osimertinibe ( $p = 0,007$ , não significativa para maturidade de 25%).

A análise de impacto orçamentário, considerando uma participação inicial de 10% no primeiro ano e 30% no quinto ano, apresentou um impacto incremental de aproximadamente, R\$ 20 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a R\$ 122.7 milhões no quinto ano.

#### 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. 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>
14. GLOBOCAN. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence. 2012.
15. 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.

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. 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.
18. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Projeções da População* [Internet]. 2018. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=o-que-e>
19. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR -Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;378(2):113–25.