

INFORME DE RECOMENDACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

N° 004-2023-IETSI-RENETSA

FECHA : 11 de julio de 2023

Este informe de recomendación de tecnología sanitaria fue generado en el marco de la Décima sexta Disposición Complementaria Final del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional del Cáncer, Decreto Supremo N° 004-2022-SA. Es realizado para aquellos productos farmacéuticos oncológicos no considerados en el PNUME o sus listas complementarias que, a la fecha de publicación del DS N° 004-2022-SA hayan sido aprobados para su uso por algún miembro de la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA).



1. ANTECEDENTES

- Con fecha 30 de marzo, la RENETSA recibió el OFICIO N°57-IETSI-ESSALUD-2023 en donde el IETSI remite a la RENETSA el listado de dictámenes aprobatorios publicados hasta el 30 de marzo del 2022, no incluidos en el PNUME, ni en el listado complementario y que superan el umbral de alto costo determinado por la Autoridad Nacional de Salud (AUT), conteniendo 22 dictámenes.
- Del total de 22 dictámenes, se acordó mediante sesión de miembros de la RENETSA que se procederá con las actualizaciones de 19 dictámenes asignados a IETSI.



2. ANÁLISIS

- Se identificó el **"DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 055-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 EFICACIA Y SEGURIDAD DE AFATINIB COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS AVANZADO (ESTADIOS IIIB/IV), CON MUTACIONES ACTIVADORAS DEL GEN DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO, CON CONTRAINDICACIÓN A ERLOTINIB POR HIPERSENSIBILIDAD"** publicado en diciembre del 2019. Dicho dictamen responde a la siguiente pregunta PICO validada con especialistas:

Tabla 01. Pregunta PICO validada con especialista en dictamen previo

Población	Pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas, localmente avanzado* o metastásico, con mutaciones activadoras del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico**, con contraindicación a erlotinib por hipersensibilidad.
Intervención	Afatinib (como primera línea de tratamiento)

Comparación	Quimioterapia
Desenlaces	Sobrevida global Calidad de vida Sobrevida libre de progresión Eventos adversos

*Definido como estadio IIIB sin posibilidad de tratamiento curativo.

**Con o sin tratamiento previo con quimioterapia (en espera de resultados de prueba de mutación)

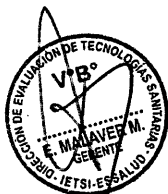
2.1 Evaluación de eficacia y seguridad

a. Metodología

- Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con el objetivo de actualizar el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 055-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos: PubMed, The Cochrane Library y LILACS y en el metabuscador TRIP Database. Además, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Scottish Medicines Consortium (SMC).
- La actualización se realizó del 15 de noviembre del 2019 hasta el 8 de junio del 2023, según se detalla en el Anexo 01. Posteriormente, los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web del Rayyan (<https://rayyan.ai/>) para una revisión manual por título y resumen.
- La selección de los estudios en las diferentes bases de datos se realizó en una primera fase por dos evaluadores del equipo técnico del IETSI de manera independiente. Durante este proceso, se evaluaron los títulos y resúmenes en relación con la pregunta PICO, seleccionando aquellos que serían evaluados a texto completo en una segunda fase. En esta segunda fase, se dio lectura a las referencias identificadas, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión contenidos en el dictamen aprobatorio.

b. Resultados de evidencia

Se realizó una actualización basada en la mejor evidencia disponible del Dictamen preliminar N.º 055-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019, sobre eficacia y seguridad de afatinib como tratamiento de primera línea en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado (estadios IIIB/IV), con mutaciones activadoras del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico, con contraindicación a erlotinib por hipersensibilidad. El comparador de interés fue quimioterapia. Los desenlaces fueron la supervivencia global, calidad de vida, supervivencia libre de progresión y eventos adversos (toxicidad). Como



resultado de una búsqueda exhaustiva se identificaron 04 GPC una elaborada por la National Comprehensive Cancer Network – NCCN-2023; otra elaborada por la American Society of Clinical Oncology ASCO 2023; una actualización conjunta de la ASCO- Ontario Health (Cancer Care Ontario)-2021; y una elaboración de la European Society for Medical Oncology (ESMO)- 2023. Además, 01 ETS de DIGEMID-2022.

Asimismo, 02 metaanálisis en red de ensayos clínicos (Tung Hoang et al., 2020, Duo Li et al., 2023) que evaluaron la eficacia en términos de tasa de respuesta general y la supervivencia libre de progresión; 02 revisión sistemáticas y metanálisis (Nian N. N. Maarof et al., 2021, Greenhalgh et al., 2021) el primero que evaluó la eficacia de afatinib en cáncer de pulmón y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente/metastásico y el segundo, la efectividad clínica de las terapias de EGFR de agente único o de combinación como primera línea; 01 ECA (Hai-Yan Tu et al., 2020) que evaluó eficacia y seguridad del ajuste de dosis de afatinib en pacientes chinos que participaron en el programa de ensayos clínicos LUX-Lung (LL3, LL6 y LL7).

Guías de práctica clínica (GPC)

National Comprehensive Cancer Network – NCCN-2023

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer Version 3.2023 — April 13, 2023.

Para su recomendación se basó en el ECA, LUX-Lung 3, que encontró mejor sobrevida libre de progresión (SLP) con afatinib de primera línea, comparado con cisplatino + pemetrexed. El panel recomendó afatinib de primera línea en pacientes con metástasis de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)¹ y mutaciones de EGFR (delección exón 19, mutación L858R de exón 21). (Categoría 1: alto nivel de evidencia y consenso uniforme de que la intervención es apropiada)

Además, la NCCN recomendó afatinib u osimertinib como opciones de tratamiento de primera línea en pacientes con metástasis de cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutaciones EGFR menos comunes (L861Q, G719X y S768I). (Categoría 2A: bajo nivel de evidencia y consenso uniforme de que la intervención es apropiada)

American Society of Clinical Oncology- ASCO- 2023

Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.1.

Desde el 2022, ASCO viene actualizando guías de práctica clínica para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) en estadio IV

¹ NSCLC: Non-small cell lung cancer

con y sin alteraciones del conductor. En su última actualización de abril 2023, mantienen las siguientes recomendaciones:

Los pacientes con NSCLC que tienen una mutación EGFR² sensibilizante (L858R de exón 21/Exón 19 deleción), en estadio IV, un estado funcional de 0-2 y que no han recibido previamente terapia sistémica, y, además, no tienen acceso a osimertinib, pueden usar monoterapia con afatinib o erlotinib/bevacizumab o erlotinib/ramucirumab. (calidad de la evidencia: media; fuerza de la recomendación: moderada). Y aquellos pacientes con las mismas características descritas, pero con una mutación activadora de EGFR distinta de las mutaciones de inserción del exón 20, T790M, L858R o Ex19Del (p. ej., G719X, L861Q, S768I), pueden usar monoterapia con afatinib u osimertinib o el tratamiento estándar basado en la guía de mutación no conductora de la ASCO.

Las recomendaciones brindadas en esta GPC, son similares a las brindadas por la actualización conjunta de la ASCO - Ontario Health (Cancer Care Ontario) - 2021.

European Society for Medical Oncology (ESMO) Clinical Practice Guidelines - 2023

Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. January 2023.

Para los casos de NSCLC con mutación en EGFR recomiendan osimertinib como primera línea de tratamiento (Nivel IA), y como otras opciones de tratamiento con un solo agente recomiendan afatinib (Nivel IB)³

En los casos de NSCLC con mutaciones poco comunes en EGFR, no insertada en el exón 20, optan por afatinib u osimertinib como opción de tratamiento. (Nivel IIIB)⁴

Evaluación de Tecnología Sanitaria: (ETS)

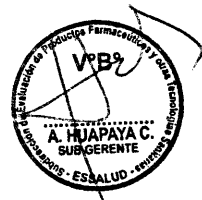
En el 2022 la DIGEMID⁵ evaluó la eficacia y seguridad de afatinib 40 mg como tratamiento de primera línea en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas, con mutaciones activadoras del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico, con contraindicación a erlotinib por hipersensibilidad, comparado con quimioterapia usando los desenlaces de sobrevida global, sobrevida libre de progresión y eventos adversos. El equipo técnico concluye no incluirlo en la Lista complementaria de medicamentos oncológicos.

² EGFR: The epidermal growth factor receptor

³ Nivel IB: Buena calidad metodológica, beneficio clínico limitado generalmente recomendado

⁴ Nivel IIIB: Estudios de cohortes prospectivos, beneficio clínico limitado generalmente recomendado

⁵ DIGEMID: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas



Revisión sistemática y metaanálisis

En el metaanálisis en red de ensayos clínicos (Tung Hoang y col 2020), se observó que en comparación con la quimioterapia la tasa de respuesta general mejoró significativamente con afatinib (RR⁶: 2.63; IC 95 % 1.56-4.5), y fue significativamente mayor en comparación con erlotinib (RR, 2,64; IC 95 % 1,54-4,58). Además, afatinib tuvo una sobrevida libre de progresión significativamente más prolongada en comparación con erlotinib (HR, 0,59; IC 95 % 0,44-0,80).

En otro metaanálisis en red de ensayos clínicos (Duo Li y col 2023), que evaluaron solo el grupo de NSCLC no escamosos, no se encontró diferencia significativa en la sobrevida global entre 16 regímenes de tratamiento, incluidos quimioterapia, erlotinib y afatinib, sin embargo, estos 2 últimos tuvieron la mayor probabilidad de obtener la mejor tasa de sobrevida global. Así mismo, la sobrevida libre de progresión fue más alta comparado con quimioterapia, con diferencias estadísticamente significativas.

Una revisión sistemática y metaanálisis (Nian Maarof y col 2021) que incluyó 8 ECA de afatinib, determinó que la sobrevida global de los casos de NSCLC avanzado mejoró significativamente con afatinib (HR, 0,86; IC 95 %: 0,76-0,97/ p = 0,02); ($I^2 = 0 \%$, p = 0,50).

Finalmente, en una revisión sistemática (Greenhalgh y col 2021) que evaluó la efectividad clínica de las terapias EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) de primera línea tanto como agente único o en combinación, se demostró que el afatinib mejoró la SSP en comparación con la quimioterapia en un análisis combinado de dos ensayos (HR 0,42; IC 95 %: 0,34 a 0,53; $I^2 = 90 \%$; 2 ensayos).

Ensayo clínico aleatorizado (ECA)

En el 2020 se realizó un análisis post hoc (Hai-Yan Tu y col 2020) que evaluó eficacia y seguridad del ajuste de dosis de afatinib en pacientes chinos que participaron en el programa de ensayos clínicos LUX-Lung (LL3, LL6 y LL7). Los efectos adversos de grado ≥ 3 se experimentaron 55/68 pacientes (81 %) previo a la reducción de la dosis frente a 13/68 (19 %) después de la reducción de la dosis. La sobrevida global no difirió significativamente entre los pacientes con reducción de dosis (23.1 meses) y sin reducción de dosis (26.9 meses). Se concluyó que el ajuste de dosis es una estrategia eficaz para reducir los efectos adversos sin afectar la eficacia en este grupo de pacientes.

Según la revisión y análisis de la bibliografía actualizada, no se ha identificado nueva evidencia de eficacia y seguridad que cambie la dirección de la recomendación contenida en el dictamen aprobatorio, en el cual se aprueba el uso de afatinib en pacientes adultos con CPCNP avanzado, con mutaciones activadoras del gen del EGFR, con contraindicación a erlotinib por

⁶ RR: pooled response ratio

hipersensibilidad. El reporte de selección se encuentra disponible en el Anexo 3 del presente informe.



2.2 Evaluación de costo efectividad

- Para la identificación de evidencia de costo-efectividad del uso de afatinib de acuerdo a la pregunta PICO del dictamen aprobatorio, se construyó una estrategia de búsqueda en la base de datos de Medline (PubMed). La fecha de búsqueda fue el 08 de junio de 2023. El reporte de la búsqueda se encuentra disponible en el Anexo 2 del presente informe.
- No se identificaron estudios de costo-eficacia del uso de afatinib de acuerdo a la pregunta PICO del dictamen aprobatorio.



3. CONCLUSIONES

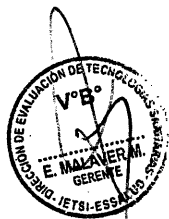
- Por lo expuesto, la recomendación emitida en el dictamen aprobatorio de afatinib para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas, localmente avanzado o metastásico, con mutaciones activadoras del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico, con contraindicación a erlotinib por hipersensibilidad; se mantiene de la siguiente manera:

Se recomienda el uso de afatinib para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas, localmente avanzado o metastásico, con mutaciones activadoras del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico, con contraindicación a erlotinib por hipersensibilidad (Recomendación a favor del uso)

Comentario:

Los médicos tratantes deben llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos de pacientes que son tratados con afatinib. Además, también se recomienda reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente, según lo especificado en la normatividad vigente para tales fines.

Los médicos tratantes realizan la evaluación del paciente respecto a la aparición de efectos adversos y otras reacciones adversas relacionadas al uso del tratamiento propuesto.



Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)
Balance entre riesgo/beneficio ¿La TS es eficaz y segura?	El balance de riesgo/beneficio estaría a favor de o afatinib comparado con placebo / mejor terapia de soporte disponible.
Tipo de desenlace evaluado	Corresponden a desenlaces finales e intermedios válidos.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	No se identificó estudios de costo-efectividad de afatinib comparado con quimioterapia



4. RECOMENDACIÓN

- Remitir el presente informe sobre recomendación de uso a la IAFAS correspondiente; así mismo publicar en el repositorio web de la RENETSA.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ettinger, D. S., Wood, D. E., Aisner, D. L., Akerley, W., Bauman, J. R., Bharat, A., et al (2023). NCCN Guidelines® Insights: Non–Small Cell Lung Cancer, Version 2.2023: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 21(4), 340–350. <https://doi.org/10.6004/JNCCN.2023.0020>
2. Singh, N., Temin, S., Baker, S., Blanchard, E., Brahmer, J. R., Celano, P., et al (2022). Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 40(28), 3310–3322. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00824>
3. Hanna, N. H., Robinson, A. G., Temin, S., Baker, S., Brahmer, J. R., Peter, et al (2021). Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol*, 39, 1040–1091. <https://doi.org/10.1200/JCO.20>
4. Hendriks, L. E., Kerr, K. M., Menis, J., Mok, T. S., Nestle, U., Passaro, A., Peters, S., Planchard, D., Smit, E. F., & Solomon, B. J. (2023). *Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*; <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009>
5. DIGEMID-MINSA. Afatinib 40 mg comprimidos, como tratamiento de primera línea en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas, con mutaciones activadoras del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico, con contraindicación a erlotinib por hipersensibilidad. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión Rápida N° 016-2021. Lima, Perú. Marzo de 2022.
6. Hoang, T., Myung, S. K., Pham, T. T., Kim, J., & Ju, W. (2020). Comparative Efficacy of Targeted Therapies in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis of Clinical Trials. *Journal of Clinical Medicine*, 9(4). <https://doi.org/10.3390/JCM9041063>
7. Li, D., Li, M., Li, H., Shi, P., Chen, M., & Yang, T. (2023). The Use of Cytotoxic Drugs as First Line Chemotherapy for EGFR (+) Nonsquamous NSCLC: A Network Meta-Analysis. *Disease Markers*, 2023, 5272125. <https://doi.org/10.1155/2023/5272125>
8. Maarof, N.N.N.; Alsalahi, A.; Abdulmalek, E.; Fakurazi, S.; Tejo, B.A.; Abdul Rahman, M.B. Efficacy of Afatinib in the Treatment of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* 2021, 13, 688. <https://doi.org/10.3390/cancers13040688>
9. Greenhalgh, J., Boland, A., Bates, V., Vecchio, F., Dundar, Y., Chaplin, M., & Green, J. A. (2021). First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010383.PUB3>
10. Yan Tu, H., & Wu, Y. L. (2020). Effect of Dose Adjustments on the Safety and Efficacy of Afatinib in Chinese Patients with EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Who Participated in the LUX-Lung Clinical Trial Program. *OncoTargets and Therapy*, 13, 12539. <https://doi.org/10.2147/OTT.S273866>



Anexo 1. Actualización de estrategias de búsqueda para Eficacia y seguridad

Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 08 de junio de 2023		Resultado
Estrategia	#1	"carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms] OR "nonsmall"[Title/Abstract] OR "nonsmall"[Title/Abstract] OR "NSCLC"[Title/Abstract] OR "lung adenocarcinoma"[Title/Abstract]	116,727
	#2	"afatinib"[MeSH Terms] OR "afatinib"[Title/Abstract] OR "Gilotrif"[Title/Abstract]	2,072
	#3	"systematic review"[Filter] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analys**"[Title/Abstract] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "Metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Metanalysis"[Title/Abstract] OR ("MEDLINE"[Title/Abstract] AND "Cochrane"[Title/Abstract]) OR "Guideline"[Publication Type] OR "practice guideline"[Publication Type] OR "guideline**"[Title] OR "guide line**"[Title/Abstract] OR "Consensus"[Title/Abstract] OR "recommendation**"[Title] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "random**"[Title] OR "controlled trial**"[Title/Abstract] OR "control trial**"[Title/Abstract] OR "technology assessment, biomedical"[MeSH Terms] OR "technology assessment"[Title/Abstract] OR "technology appraisal"[Title/Abstract] OR "HTA"[Title/Abstract] OR "Overview"[Title] OR ("Review"[Title] AND "Literature"[Title])	1,727,007
	#4	#1 AND #2 AND #3 Filters: from 2019/11/15 - 3000/12/12	74

Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 08 de junio de 2023		Resultado
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	5,751
	#2	("non small cell lung cancer"):ti,ab,kw	15,411
	#3	(NSCLC):ti,ab,kw	11,197
	#4	(Lung adenocarcinoma):ti,ab,kw	2,416
	#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	17,621
	#6	MeSH descriptor: [Afatinib] explode all trees	88
	#7	(Afatinib):ti,ab,kw	445
	#8	#6 OR #7	445
	#9	#5 AND #8 with Cochrane Library publication date from Nov 2019 to present	82

Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 07 de junio de 2023		Resultado
Estrategia	#1	(afatinib*) OR (gilotrif)	12

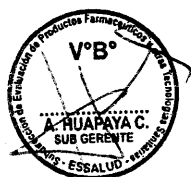
Anexo 2. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

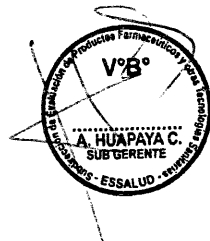
A. Búsqueda para identificar evidencia sobre costo-efectividad en bases de datos

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		08/06/2023	
Rango de fecha de búsqueda		Desde el inicio de los tiempos - 08/06/2023	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	"carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms] OR "nonsmall"[Title/Abstract] OR "nonsmall"[Title/Abstract] OR "NSCLC"[Title/Abstract] OR "lung adenocarcinoma"[Title/Abstract]	116,727
Intervención	2	"afatinib"[MeSH Terms] OR "afatinib"[Title/Abstract] OR "Gilotrif"[Title/Abstract]	2,072
Tipo de estudio: costo-efectividad	3	Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utilit*[tiab] OR health utilit*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost-effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab]))	255,264
Final	4	#1 AND #2 AND #3	36

B. Búsqueda para identificar evidencia sobre costo-efectividad – agencias locales y regionales

Fecha de búsqueda		08/06/2023	
Institución	Link	Estrategia de búsqueda	Resultado
DIGEMID	https://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/handle/DIGEMID/321?show=full	Búsqueda manual considerando término DECS: • "afatinib"	0
BRISA	https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/	Búsqueda manual considerando término: • "afatinib"	0
IETS, Colombia	http://www.iets.org.co/evaluaciones-economicas/	Búsqueda manual considerando término DECS: • "afatinib"	0
CONITEC, Brasil	https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude	Búsqueda manual considerando término DECS: • "afatinibe"	0
IECS Argentina	https://www.iecs.org.ar/home-ets/	Búsqueda manual considerando término DECS: • "afatinib"	0
CONETEC Argentina	https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets	Búsqueda manual considerando término DECS: • "afatinib"	0
MINSAL, Chile	https://etesasbe.minsal.cl/repositorio-etesasbe/	Búsqueda manual considerando término DECS: • "afatinib"	0





Anexo 3. Flujoograma de selección de la evidencia para evaluar eficacia y seguridad (nuevos 172)

