

# INFORME DE RECOMENDACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 018-2023-IETSI-RENETSA

FECHA : Lima, 29 de diciembre 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 (9UIT), conteniendo 22 dictámenes.
- Del total de 22 dictámenes, se acordó mediante sesión de miembros del 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° 003-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 SEGURIDAD Y EFICACIA DE SORAFENIB COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN HEPATOCARCINOMA CON ENFERMEDAD INOPERABLE O METASTÁSICA”** publicado en enero del 2016. Dicho dictamen responde a la siguiente pregunta PICO validada por especialistas:



<b>Población</b>	Paciente con diagnóstico de hepatocarcinoma con enfermedad inoperable o metastásica, no tributario de quimioembolización y sin tratamiento sistémico previo.
<b>Intervención</b>	Sorafenib 200 mg tableta a dosis de 400 mg dos veces al día en forma continua
<b>Comparación</b>	El mejor tratamiento de soporte
<b>Desenlaces</b>	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida

## 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° 003-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos: PubMed, The Cochrane Library, Web of Science y LILACS y en el metabuscador TRIPDatabase. 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) y el Scottish Medicines Consortium (SMC).
- La actualización se realizó desde enero de 2016 hasta el 20 de noviembre de 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.

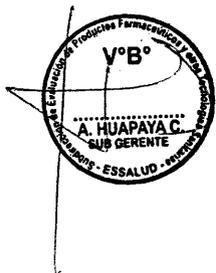


### b. Resultados de evidencia

Se realizó una actualización basada en la mejor evidencia disponible del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 003-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, sobre eficacia y seguridad del uso de sorafenib como tratamiento de primera línea en pacientes con hepatocarcinoma con enfermedad inoperable o metastásica. El comparador de interés fue la mejor terapia de soporte. Los desenlaces fueron sobrevida global, sobrevida libre de progresión, calidad de vida y eventos adversos. Como resultado de una búsqueda exhaustiva se identificaron:

#### Guías de práctica clínica (GPC)

La guía de la Red Nacional de Centros para el Tratamiento Integral del Cáncer de los Estados Unidos (NCCN, su sigla del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) publicada en 2023 recomienda el uso de sorafenib como alternativa de tratamiento para pacientes con hepatocarcinoma avanzado no resecable, con Child-Pugh A (Recomendación de categoría 1)<sup>1</sup>.



La guía de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, su sigla del inglés *American Society of Clinical Oncology*) publicada en 2020, recomienda el uso de sorafenib como una alternativa de tratamiento para pacientes con hepatocarcinoma avanzado no resecable, con Child-Pugh A y ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 a 1<sup>2</sup>. Esta fue una recomendación fuerte, basada en la evidencia, en la que los beneficios fueron mayores a los riesgos, y de calidad moderada.

La guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, su sigla del inglés *European Society of Medical Oncology*) publicada en 2018<sup>3</sup>, con una actualización del 2021<sup>4</sup>, recomienda el uso de sorafenib como una alternativa de tratamiento en pacientes con hepatocarcinoma avanzado no resecable, con estadio C según la escala de clasificación de la Clínica de Barcelona de Cáncer Hepático (BCLC, su sigla del inglés *Barcelona Clinic Liver Cancer*) y con una clasificación ECOG 0 a 1 (Recomendación I, A).

La guía de la Sociedad Académica Europea para el estudio del Hígado (EASL, su sigla del inglés *European Association for the Study of the Liver*) publicada en 2018 recomienda el uso de sorafenib como terapia de primera línea para pacientes con hepatocarcinoma avanzado, Child-Pugh A y BCLC de tipo C (Recomendación fuerte, con alta calidad de la evidencia)<sup>5</sup>.

La guía de la Asociación Americana para el estudio de las enfermedades hepáticas (su sigla del inglés *American Association for the Study of Liver Diseases*) publicada en 2018<sup>6</sup>, recomienda el uso de sorafenib como primera opción de tratamiento para pacientes con hepatocarcinoma avanzado con/sin enfermedad metastásica, estadio BCLC - C y Child-Pugh A (Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada).

**Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS)**

El Instituto Nacional de Salud del Perú publicó en abril del 2023 una ETS en la que emite una recomendación a favor del uso de sorafenib en pacientes adultos con carcinoma hepatocelular irresecable o metastásico, no elegibles para terapia locorregional ni trasplante, sin tratamiento sistémico previo, y Child-Pugh clase A.<sup>7</sup> El grupo de trabajo consideró que el balance entre los efectos deseables (moderada) e indeseables (pequeña) probablemente favorece a sorafenib, brindando mayor importancia al incremento en la supervivencia global (+16,8% a los seis meses y +11% a los 12 meses), aunque con una certeza global muy baja y ningún estudio de costo-efectividad incluido. Como evidencia de eficacia y seguridad consideró a los ECA SHARP y Asia-Pacífico, que también fueron considerados previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 003-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 de IETSI. Además, al estimar los costos de sorafenib vs. el mejor tratamiento de soporte consideraron que sorafenib genera costos extensos (diferencia mayor a S/ 250 mil), no obstante, brindaron mayor relevancia al balance de efectos deseables e indeseables para la toma de decisión.



El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del Perú publicó en mayo del 2022 una ETS en la que aprueba el uso de sorafenib en pacientes con hepatocarcinoma avanzado, irresecable, con Child-Pugh A y ECOG 0 a 1<sup>8</sup>. Para ello consideró entre su evidencia, a los ECA SHARP y Asia-Pacífico, los que también fueron considerados previamente por el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 003-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 de IETSI. Además, estimaron un costo total de S/ 235,180.80 para un paciente, considerando una duración del tratamiento de 6 meses, un costo unitario de S/ 1,306.56 y una dosis diaria de 400 mg.

El Ministerio de Salud de Chile publicó una ETS en 2018 en la que aprueba el uso de sorafenib para el tratamiento de hepatocarcinoma avanzado, no resecable, con Child-Pugh A<sup>9</sup>. Para ello se basó en los ECA SHARP y Asia-Pacífico, encontrando que el uso de sorafenib reducía la mortalidad de los pacientes, con una alta certeza de la evidencia. Además, tras analizar su impacto presupuestario, consideraron que estaría dentro de lo aceptado en su contexto.

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) publicó en setiembre de 2017 una guía de evaluación de tecnología en la que recomienda el uso de sorafenib como una opción terapéutica para pacientes con hepatocarcinoma avanzado<sup>10</sup>. Hace énfasis en que únicamente debería de ser usado en los pacientes con Child-Pugh A siempre y cuando el fabricante brinde el medicamento bajo los términos de acuerdo comercial.

### Ensayo clínico aleatorizado (ECA)

No se encontraron nuevos ECA que hayan comparado sorafenib y el placebo en el grupo de pacientes que conforman la PICO.

### Revisión sistemática y metaanálisis

Cucchetti et al. publicaron una revisión sistemática (RS) con metaanálisis en red (NMA, su sigla del inglés *network meta-analysis*) en el 2017 que tuvo por objetivo comparar la eficacia y seguridad de diferentes terapias sistémicas para pacientes con hepatocarcinoma avanzado con una categoría de ECOG menor o igual de 2<sup>11</sup>. Para ello, incluyeron solo ECA de fase III que hayan comparado sorafenib con otros tratamientos, incluyendo el placebo. Para la comparación de sorafenib vs. placebo, consideraron a los ECA SHARP y Asia-Pacífico, los que cumplieron con la PICO del Dictamen Preliminar N° 003-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 de IETSI y también fueron considerados previamente en él.

Los autores reportaron un beneficio a favor de sorafenib para el desenlace de sobrevida general (HR: 0.69; IC 95%: 0.58 a 0.84) y también para el desenlace de sobrevida libre de progresión de la enfermedad (HR: 0.52; IC 95%: 0.44 a 0.61). No reportaron heterogeneidad de los resultados ni inconsistencia para el NMA. Los eventos adversos de grado tres y cuatro más frecuentes en el ECA SHARP fueron la diarrea (8%) y el síndrome de mano-pie (8%), seguidos de la



fatiga (4%), mientras que en el ECA realizado en la región de Asia-Pacífico fueron el síndrome de mano-pie (10.7%) y diarrea (6%).

Con estos resultados se observa que los beneficios de sorafenib en comparación del placebo serían favorables en comparación de los riesgos de su uso. Esto mismo también fue considerado en el dictamen preliminar original.

**Evidencia de la vida real (Real World Evidence)**

Ye et al. publicaron un estudio (seguimiento final del estudio GIDEON) que tuvo por objetivo evaluar la seguridad de sorafenib en condiciones de la vida real en pacientes con hepatocarcinoma no resecable de China<sup>12</sup>. Se incluyeron 345 pacientes, de los que 331 fueron considerados en el reporte de los desenlaces de seguridad. De ellos, el 74% de los pacientes fueron del estadio Child-Pugh A, el 84.6% un ECOG 0 o 1, y el 40.5% de estadio IV. Además, la mayor parte de los pacientes recibieron sorafenib durante menos de 8 semanas. En los pacientes con estadio Child-Pugh A (elegibles a sorafenib según el dictamen preliminar), el 50.4% presentó eventos adversos. Asimismo, el 23.6% tuvieron eventos adversos serios y el 5.7% eventos adversos de grado tres y cuatro. En cuanto a los eventos relacionados con el tratamiento, la mayor parte fueron debido a el síndrome mano-pie (20.7%), diarrea (10.2%) y rash o descamación (3.3%).

La mediana de la sobrevida global reportada fue de 322 días, siendo mayor en aquellos pacientes con estado Child-Pugh A, mientras que la mediana de sobrevida libre de progresión fue de 183 días, menor en pacientes con Child-Pugh A en comparación de aquellos con Child-Pugh B (208 días). Asimismo, la mediana de tiempo para la progresión fue de 214 días.

Según la revisión y análisis de la bibliografía actualizada, no se identificaron nuevas evidencias de eficacia y seguridad que cambien la dirección de la recomendación contenida en el dictamen aprobatorio del uso de sorafenib. Por lo tanto, se considera pertinente mantener el juicio crítico realizado en el dictamen ya publicado. El reporte de selección se encuentra disponible en el Anexo 03 del presente informe.

**2.2 Evaluación de costo efectividad**

- Para la identificación de evidencia de costo-efectividad del uso de sorafenib en el tratamiento de primera línea 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 20 de noviembre de 2023. El reporte de la búsqueda se encuentra disponible en el Anexo 02 del presente informe.
- Se identificaron 05 estudios de costo-efectividad del uso de sorafenib en el tratamiento de primera línea de acuerdo a la pregunta PICO del dictamen aprobatorio.



Gupta y cols. publicaron en 2019 un estudio de costo-efectividad con el objetivo de conocer la rentabilidad de sorafenib versus la mejor terapia de soporte en el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado en India desde la perspectiva social. Construyeron un modelo de simulación de Markov incluyendo la sobrevida libre de progresión, progresión de la enfermedad y la muerte. Los recursos que se tomaron en cuenta para este estudio fueron los costos de la atención habitual, el diagnóstico, el tratamiento de las complicaciones y el tratamiento de los efectos adversos. El costo incremental y el beneficio obtenido al tratar el CHC con sorafenib fueron de 94.182 rupias equivalente a 1.459 dólares y 0,19 años de vida ajustados por calidad (AVAC) por paciente. La relación coste-efectividad incremental (RCEI) fue de 507.520 rupias equivalente a 7.861 dólares por año de vida ajustados por calidad. Finalmente, el estudio menciona que sorafenib no es rentable en comparación con la mejor terapia de soporte ya que el valor de RCEI es casi 4.2 veces el PIB per cápita de la India.

Hamdy y cols. publicaron en 2019 un estudio de costo-efectividad con el objetivo de conocer la rentabilidad de sorafenib versus la mejor terapia de soporte en el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado en Egipto desde la perspectiva de un hospital militar en ese país. Construyeron un modelo de simulación de Markov incluyendo la sobrevida libre de progresión, progresión de la enfermedad y la muerte. Los recursos que se tomaron en cuenta para este estudio fueron los costos de medicamentos, visitas al médico, hospitalizaciones y pruebas de laboratorio y radiología. Los costos totales fueron de 4.229.940 dólares para sorafenib y 3.092.886 dólares para la mejor terapia de soporte. La relación coste-efectividad incremental fue de 286.776 dólares por año de vida ajustados por calidad (AVAC). Finalmente, el estudio menciona que sorafenib no es rentable en comparación con la mejor terapia de soporte ya que el valor de RCEI excede el umbral de disposición a pagar.

Zhang y cols. publicaron en 2015 un estudio de costo-efectividad con el objetivo de conocer la rentabilidad de sorafenib versus la mejor terapia de soporte en el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado en China desde la perspectiva de los pacientes de ese país. Construyeron un modelo de simulación de Markov incluyendo la sobrevida libre de progresión, progresión de la enfermedad y la muerte. Los recursos que se tomaron en cuenta para este estudio fueron los costos de los medicamentos, pruebas y tratamientos de eventos adversos de grado 3 y 4. El costo incremental y el beneficio obtenido al tratar el CHC con sorafenib fueron de 18.251,84 dólares y 0,18 años de vida ajustados por calidad (AVAC) por paciente. La relación coste-efectividad incremental fue de 101.399 dólares por año de vida ajustados por calidad (AVAC). Finalmente, el estudio menciona que sorafenib no es rentable en comparación con la mejor terapia de soporte ya que el valor de RCEI excede el umbral de disposición a pagar (20.301 dólares).

Carr y cols. publicaron en 2010 un estudio de costo-efectividad con el objetivo de conocer la rentabilidad de sorafenib versus la mejor atención de apoyo en el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado en los EE. UU. Construyeron un modelo de simulación de Markov siguiendo el tiempo de progresión y la



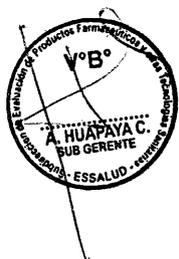
supervivencia utilizando el ensayo de fase III y tomando como efectos de la salud a los años de vida ganados. Los recursos que tomaron en cuenta para este estudio fueron los medicamentos, visitas al médico, pruebas de laboratorio, exploraciones y hospitalizaciones. Los costos totales fueron de 3.052 dólares a 40.639 dólares para sorafenib y de 1.349 dólares a 7.804 dólares para la mejor atención de apoyo. La relación coste-efectividad incremental fue de 62.473 dólares por año de vida ganado. Finalmente, el estudio menciona que sorafenib es rentable en comparación con la mejor atención de apoyo ya que, la relación costo-efectividad se encuentra dentro del umbral de disposición a pagar (entre 50.000 y 100.000 dólares estadounidenses).

Muszbek y cols. publicaron en 2008 un estudio de costo-efectividad con el objetivo de conocer la rentabilidad de sorafenib versus la mejor atención de apoyo en el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado en Canadá desde la perspectiva del Ministerio de Salud provincial. Construyeron un modelo de simulación de Markov siguiendo el tiempo de progresión, la supervivencia y tomando como efectos de la salud a los años de vida ganados. Los recursos que tomaron en cuenta para este estudio fueron los medicamentos, visitas al médico, pruebas de laboratorio, exploraciones y hospitalizaciones. Los costos totales fueron de 3.656 dólares a 47.511 dólares para sorafenib y de 1.649 dólares a 10.376 dólares para la mejor atención de apoyo. La relación coste-efectividad incremental fue de 75.821 dólares por año de vida ganado. Finalmente, el estudio menciona que sorafenib es rentable en comparación con la mejor atención de apoyo.

Estudios recientes de los continentes de Asia y África reportaron la no costo-efectividad para el uso de sorafenib versus la mejor terapia de soporte en el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado, desde diferentes perspectivas y umbrales de disposición a pagar, diferente a los estudios de los países de América del Norte que reportan la costo-efectividad de sorafenib ante la mejor terapia de soporte, pero con umbrales de costos más elevados. Por lo mencionado no se puede dar una conclusión a favor de la tecnología ya que dependerá de la perspectiva a tomar y del umbral de disposición a pagar de cada país.

### 3. CONCLUSIONES

- Por lo expuesto, la recomendación emitida en el dictamen aprobatorio del uso de sorafenib en el tratamiento de primera línea de hepatocarcinoma, se mantiene de la siguiente manera:



Se recomienda el uso de sorafenib como tratamiento de primera línea en pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma con enfermedad inoperable o metastásica, no tributarios de quimioembolización y sin tratamiento sistémico previo. (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 sorafenib. 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 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 del uso de sorafenib comparado con el mejor tratamiento de soporte.
Tipo de desenlace evaluado	Corresponden a desenlaces finales e intermedios válidos.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	No se puede dar una conclusión a favor de la Costo-efectividad del uso de sorafenib comparado con el mejor tratamiento de soporte.



**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. National Comprehensive Cancer Network. Hepatocellular Carcinoma. National Comprehensive Cancer Network; 2023. Accessed Nov 20, 2023. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hcc.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hcc.pdf)
2. Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, Beg MS, Brower ST, Gade TP, Goff L, Gupta S, Guy J, Harris WP, Iyer R, Jayesimi I, Jhawer M, Karippot A, Kaseb AO, Kelley RK, Knox JJ, Kortmansky J, Leaf A, Remak WM, Shroff RT, Sohal DPS,



Taddei TH, Venepalli NK, Wilson A, Zhu AX, Rose MG. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020 Dec 20;38(36):4317-4345.

3. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, Nault JC, Neumann U, Ricke J, Sangro B, Schirmacher P, Verslype C, Zech CJ, Arnold D, Martinelli E; ESMO Guidelines Committee. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv238-iv255.
4. Vogel A, Martinelli E; ESMO Guidelines Committee. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2021 Jun;32(6):801-805.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018 Jul;69(1):182-236.
6. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, Roberts LR, Heimbach JK. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Aug;68(2):723-750.
7. Instituto Nacional de Salud. Sorafenib para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular irresecable o metastásico, no elegibles para terapia locorregional ni trasplante, sin tratamiento sistémico previo, y Child-Pugh clase A. Informe de ETS-EMC. 2023. Disponible en: [https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/4595077/Sorafenib Informe ETS-EMC.pdf](https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/4595077/Sorafenib%20Informe%20ETS-EMC.pdf)
8. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas-INEN (Peru). Sorafenib en el tratamiento del Carcinoma Hepatocelular no operable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo, en CHILD-PUGH Clase A. Evaluación de tecnología Sanitaria. 2022. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/05/1428547/revision-rapida-n-012-2022.pdf>
9. Informe de Evaluación Científica Basada en la evidencia disponible. Hepatocarcinoma. Ministerio de Salud de Chile. 2018. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/10/1021915/hepatocarcinoma.pdf>
10. National Institute for Health and Clinical Excellence. Sorafenib for treating advanced hepatocellular carcinoma. Technology appraisal guidance [TA474]. 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta474>
11. Cucchetti A, Piscaglia F, Pinna AD, Djulbegovic B, Mazzotti F, Bolondi L. Efficacy and Safety of Systemic Therapies for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Network Meta-Analysis of Phase III Trials. *Liver Cancer*. 2017 Nov;6(4):337-348.
12. Ye SL, Chen X, Yang J, Bie P, Zhang S, Liu F, Liu L, Zhou J, Dou K, Hao C, Shao G, Xia Q, Chen Y, Yang J, Deng X, Liu Y, Yuan Y, Fu Z, Nakajima K, Yip CS, Lu Z. Safety and efficacy of sorafenib therapy in patients with hepatocellular carcinoma: final outcome from the Chinese patient subset of the GIDEON study. *Oncotarget*. 2016 Feb 9;7(6):6639-48.



## Anexo 01. Actualización de estrategias de búsqueda para Eficacia y seguridad

### Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 20 de noviembre de 2023	Resultado
Estrategia	#1 "carcinoma, hepatocellular"[MeSH Terms] OR "hepatocellular carcinoma"[Title/Abstract] OR "liver cancer"[Title/Abstract] OR "liver carcinoma"[Title/Abstract] OR "liver neoplasm"[Title/Abstract] OR "hepatocarcinoma"[Title/Abstract] OR "hepatoma"[Title/Abstract]	188,586
	#2 "Sorafenib"[MeSH Terms] OR "Sorafenib"[Title/Abstract] OR "Nexavar"[Title/Abstract]	12,071
	#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 "guideline*[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]	2,366,993
	#1 AND #2 AND #3 Filters: from 2016/1 - 2023/11/20	579



### Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 20 de noviembre de 2023	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees	2433
	#2 (Liver Cancer*):ti,ab,kw	13327
	#3 (Liver Carcinoma*):ti,ab,kw	7660
	#4 (liver neoplasm*):ti,ab,kw	6632
	#5 (hepatocarcinoma*):ti,ab,kw	79
	#6 (hepatoma*):ti,ab,kw	145
	#7 {OR #1-#6}	17774



#8	MeSH descriptor: [Sorafenib] explode all trees	636
#9	(sorafenib):ti,ab,kw	2149
#10	(nexavar):ti,ab,kw	139
#11	#8 OR #9 OR #10	2152
#12	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	6581
#13	(metastas*):ti,ab,kw	30410
#14	(unresectab*):ti,ab,kw	6846
#15	#12 OR #13 OR #14	35812
#16	#7 AND #11 AND #16 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to Nov 2023	393



**Estrategia de búsqueda en LILACS**

Base de datos	LILACS (BVS) Fecha de búsqueda: 20 de noviembre de 2023		Resultado
Estrategia	#1	sorafenib OR nexavar	54



## Anexo 02. 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		26/07/2023	
Rango de fecha de búsqueda		Desde el inicio de los tiempos - 20/11/2023	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	"carcinoma, hepatocelular"[MeSH Terms] OR "hepatocellular carcinoma"[Title/Abstract] OR "liver cancer"[Title/Abstract] OR "liver carcinoma"[Title/Abstract] OR "liver neoplasm"[Title/Abstract] OR "hepatocarcinoma"[Title/Abstract] OR "hepatoma"[Title/Abstract]	188,586
Intervención	2	"Sorafenib"[MeSH Terms] OR "Sorafenib"[Title/Abstract] OR "Nexavar"[Title/Abstract]	12,071
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]))	263,173
Final	4	#1 AND #2 AND #3	86



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

Fecha de búsqueda		20/11/2023	
Institución	Link	Estrategia de búsqueda	Resultado
DIGEMID	<a href="https://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/handle/DIGEMID/321?show=full">https://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/handle/DIGEMID/321?show=full</a>	Búsqueda manual considerando término DECS: • "sorafenib"	0
BRISA	<a href="https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/">https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/</a>	Búsqueda manual considerando término: • "sorafenib"	2
IETS, Colombia	<a href="http://www.iets.org.co/evaluaciones-economicas/">http://www.iets.org.co/evaluaciones-economicas/</a>	Búsqueda manual considerando término DECS: • "sorafenib"	1
CONITEC, Brasil	<a href="https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude">https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude</a>	Búsqueda manual considerando término DECS: • "sorafenibe"	0
IECS Argentina	<a href="https://www.iecs.org.ar/home-ets/">https://www.iecs.org.ar/home-ets/</a>	Búsqueda manual considerando término DECS: • "sorafenib"	0
CONETEC Argentina	<a href="https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets">https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets</a>	Búsqueda manual considerando término DECS: • "sorafenib"	0
MINSAL, Chile	<a href="https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/">https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/</a>	Búsqueda manual considerando término DECS: • "sorafenib"	0





### Anexo 03. Flujiograma de selección de la evidencia para evaluar eficacia y seguridad

