



INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Hepatocarcinoma

Tecnología Sanitaria Evaluada: Sorafenib

Subsecretaría de Salud Pública
División de Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.
Ley N° 20.850. “Ley Ricarte Soto”.

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Hepatocarcinoma
Santiago, MINSAL 2018.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de
diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 1ª Edición: 2018

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. SOLICITUD EN EVALUACIÓN	5
3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA	5
4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS	5
5. RESUMEN EJECUTIVO	6
6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	7
7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	9
8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS	10
Sorafenib	10
9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO	11
10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS	12
10.A. EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS.....	12
Sorafenib.....	12
10.B. SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS.....	16
11. ANÁLISIS ECONÓMICO	19
Resultados y descripción de la evidencia encontrada	19
Recomendaciones de otras agencias	24
Acuerdos de riesgo compartido	25
Precio máximo industrial	25
Costo por paciente.....	25
Impacto presupuestario	25
12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES	27
13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	31
Repercusiones éticas.....	31
Repercusiones sociales	31
Repercusiones Jurídicas	31
14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN	32
14. CONCLUSIÓN	33
15. REFERENCIAS	34

HEPATOCARCINOMA

1. INTRODUCCIÓN

Se considerarán para su evaluación aquellas solicitudes realizadas conforme al Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la Ley N° 20.850. Estas solicitudes no son vinculantes para el Ministerio de Salud, debiendo, sin embargo, tomar especialmente en cuenta aquellas solicitudes y opiniones que hayan sido realizadas por sus comisiones técnicas asesoras y por las asociaciones de pacientes incluidas en el Registro de Asociaciones de Pacientes que crea la Ley 20.850.

De igual forma, para ser incorporadas en el proceso de evaluación científica de la evidencia, cada intervención debe cumplir con los criterios establecidos en el Artículo 6º del Reglamento mencionado, según lo indicado en el Numeral 9 del presente informe.

2. SOLICITUD EN EVALUACIÓN

Sorafenib

3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Carcinoma Hepatoceleular.

4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Sorafenib para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular

5. RESUMEN EJECUTIVO

El cáncer primario del hígado o carcinoma hepatocelular (“HCC” por su sigla en inglés), es una de las principales causas de muerte por cáncer a nivel mundial. La mayoría ocurre en coexistencia con cirrosis, causada por infecciones virales crónicas (Ej. Virus hepatitis C), consumo de alcohol, o hígado graso no alcohólico.

Por el contrario, en los pacientes con enfermedad avanzada las alternativas terapéuticas son escasas y se obtienen malos resultados. Pensando en terapia biológica, se ha demostrado activación de la señalización mediada por moléculas pro angiogénicas (Ej. VEGF, por su sigla en inglés).

Este informe evalúa sorafenib para pacientes con carcinoma hepatocelular., Actualmente, estos pacientes no se encuentran con ningún tipo de cobertura financiera.

Eficacia de los tratamientos

Se identificaron dos ensayos aleatorizados que evaluaron el efecto de usar sorafenib en comparación a no usar en personas con carcinoma hepatocelular no resecable. De acuerdo a esta evidencia el uso de sorafenib, con una mediana de seguimiento los 9 meses, disminuye la mortalidad y probablemente no aumenta el riesgo de efectos adversos severos.

Análisis Económico

Si bien la mayoría de las agencias concuerdan en la efectividad de Sorafenib para Hepatocarcinoma, muy pocas están dispuestas a cubrir el medicamento, debido al elevado precio y que ningún estudio muestra que la intervención sea costo efectiva.

Se encontraron evaluaciones económicas que comparaban sorafenib contra el mejor tratamiento disponible, en muchos casos intervenciones transarteriales.

El impacto presupuestario para el año 2019 asciende a \$MM \$3.283 para Sorafenib

Implementación y efectos en las redes asistenciales

Existe una recomendación media alta, la cual se explica, que si bien la dispensación del fármaco no implica dificultad en la red si hay que resguardar que el resto del proceso clínico tanto diagnóstico y seguimiento con oferta suficiente para el óptimo resultado.

Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	Favorable/ No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Hepatocarcinoma	Sorafenib	Favorable	No se excluye	No existen observaciones

6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

El hepatocarcinoma (HC) constituye la forma más frecuente de cáncer primitivo del hígado. Alrededor del 90% de estos tumores se desarrollan sobre una enfermedad hepática previa. Esto determina que a la morbilidad y mortalidad propias de la hepatopatía subyacente se deba añadir la relacionada con el tratamiento del HC.

En Chile, no existen datos epidemiológicos precisos acerca del problema, probablemente por constituir éste un tipo de cáncer poco frecuente en general, tanto así, que en datos demográficos y aproximaciones epidemiológicas descriptivas se habla de "cáncer hepático", englobando en este término todo tipo de tumores primitivos, y quizás algunos secundarios.

El hepatocarcinoma tiene una distribución de sexo y edad dependiente de cada zona geográfica y etiología local. Sudamérica está considerada como una zona de baja incidencia de hepatocarcinoma, con menos de 3 casos por 100.000 habitantes (1–3). En Chile, se estima una incidencia de 561 casos anuales, de Cáncer hepático, con una distribución entre sexos muy similar. La mediana de supervivencia para los hepatocarcinomas no resecables es de 7,9 meses. (4–6).

Diagnóstico e identificación de subgrupos

Existen diferentes contextos clínicos al momento de detectar alguna lesión hepática, que podría considerarse un posible carcinoma:

- Pacientes que no tienen enfermedad hepática conocida, y llegan debido a alguna complicación o síntoma hepático (ictericia, ascitis, etc.)
- Pacientes con Cirrosis Hepática ya diagnosticada y con revisión de forma periódica. Para estos pacientes, se recomienda realizar una vigilancia continua, para la detección de hepatocarcinoma. (7)

Al momento de tener una sospecha de Hepatocarcinoma, se debe contar con alguno de los siguientes criterios diagnósticos:

- Criterio cito-histológico, es obligado si se encuentra una lesión menor a 2cm y la alfa-fetoproteína igual o menor a 400ng/mL.
- Criterios no invasivos. Aplicables solo cuando son pacientes cirróticos:
 - Criterio radiológico: Lesión focal mayor a 2 cm con 2 técnicas de imagen, coincidentes demostrando hipervascularización arterial.
 - Criterio combinado: Lesión focal mayor a 2 cm con hipervascularización arterial asociada a niveles de alfa-fetoproteína menor a 400ng/mL (2).

Al momento de cumplir con estos criterios y el diagnóstico respectivo, el algoritmo clínico para el tratamiento de Hepatocarcinoma, se dividirá acorde a los estadios de clasificación Barcelona

(BCLC), la etapa en el cual se encuentra el cáncer y cual Child-Pugh tiene el paciente. Si el paciente se encuentra en una etapa avanzada, con una invasión a nivel de la vena portal, metástasis a nivel extrahepático, un Child-Pugh A-B y un Performance Status 1-2, se considera paciente para tratamiento con Sorafenib. (7)

7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Dentro de las terapias para el cáncer hepático susceptible de tratamiento con intención curativa el rol de las terapias locales es central (Ej. Cirugía, ablación por radiofrecuencia, trasplante hepático, etc.); han avanzado mucho durante los últimos años, y determinan la única posibilidad de curación para estos pacientes. No existen tratamientos sistémicos adyuvantes.(7)

El hepatocarcinoma es tratado mediante procedimientos transarteriales, donde la quimio embolización y embolización son los procedimientos más comunes acorde a la práctica clínica (36% de los tratamientos), trasplante de hígado (19%), luego sigue la ablación percutánea (13%), resección del hígado (7%), sorafenib (1%), acorde a la práctica clínica, la utilización de Sorafenib debe realizarse, cuando ya no se encuentra una alternativa disponible y con los criterios mencionados al comienzo de este informe, es por esto la baja utilización de Sorafenib como intervención (8)

8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Sorafenib es una terapia biológica de molécula pequeña, de administración oral, que inhibe la proliferación celular y la angiogénesis en un amplio rango de tumores. Inhibe las serino-treonina kinasas RAF1 y BRAF, y asimismo la señalización intracelular vía tirosina kinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), entre otras

Sorafenib

Registro e Indicación

Sorafenib cuenta con registro en el ISP e indicación para la condición evaluada.

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
F-15545/16	NEXAVAR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg	2006-05-22	BAYER S.A.

Laboratorio

Nexavar®, Bayer SA, Chile S.A.

Posología

Acorde a la EMA, la dosis recomendada de Nexavar en adultos es de 400 mg de sorafenib (dos comprimidos de 200 mg), tomados dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 800 mg). El tratamiento debe continuarse mientras se observe un beneficio clínico o hasta que se produzca toxicidad inaceptable.

9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Las tecnologías evaluadas en el presente informe cumplen los criterios establecidos en el artículo n.º 6 del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7º y 8º de la Ley N° 20.850. Estos son:

1. Cobertura por la Ley 20.850: Las solicitudes de incorporación sólo pueden versar sobre diagnósticos o tratamientos basados ambos en exámenes diagnósticos y de seguimiento y, en el caso de tratamientos, además en medicamentos, elementos de uso médico o alimentos.
2. Pertinencia de la indicación: Los diagnósticos y tratamientos evaluados deberán, al momento de la solicitud, contar con registro o autorización con la indicación para la que ha sido propuesta la evaluación, en algún país que cuente con una autoridad regulatoria de alta vigilancia sanitaria (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue extraída con fecha máxima el 29 de junio de 2018, del sitio electrónico del Instituto de Salud Pública.
3. Seguridad: Los diagnósticos y tratamientos evaluados no deberán tener reportes de reacciones adversas serias que hayan implicado una recomendación de restricción de uso en el grupo de pacientes a evaluar o hayan sido cancelados o suspendidos los permisos o registros por alguna autoridad regulatoria de referencia (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue provista por el Instituto de Salud Pública mediante Ordinario N.º 591 del 05 de junio de 2018.
4. Umbral: Sólo podrán ser objeto de evaluación aquellos diagnósticos y tratamientos cuyo costo sea igual o superior al umbral nacional al que se refiere el artículo 6º de la ley y que se encuentra fijado, a la fecha de elaboración de este informe, en \$2.418.399, según consta en el Decreto N.º 80 del 23 de octubre de 2015, de los Ministerios de Salud y Hacienda.
5. Disponibilidad del Fondo: Los presupuestos estimados de diagnósticos y tratamiento evaluados no deben superar el 110% del fondo disponible que fija el Ministerio de Hacienda, previo al proceso de solicitud de información a proveedores. Para efectos de la determinación del cumplimiento de este criterio, se utilizó la disponibilidad presupuestaria preliminar informada por el Ministerio de Hacienda a través del Ordinario N.º 659 del 24 de abril de 2018, fijándose un gasto máximo de \$5.905 Millones de pesos (110% del fondo disponible) para el año 2019.

10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

10.A. EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

En esta sección se evalúa la eficacia de sorafenib para el tratamiento de cáncer hepático.

Sorafenib

En pacientes adultos con carcinoma hepatocelular no resecable ¿Se debe usar Sorafenib en comparación a no usar?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población: Adultos con carcinoma hepatocelular no resecable

Intervención: Sorafenib.

Comparación: Placebo.

Desenlaces (outcomes): Sobrevida global.
Efectos adversos grados 3 y 4.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificó dos ensayo clínico aleatorizado que evaluaban a la comparación de interés.

Tabla 1. Características de la evidencia encontrada

Cuál es la evidencia seleccionada	Se identificaron 19 revisiones sistemáticas (9–27) que incluyeron 14 ensayos aleatorizados, de los cuáles sólo dos corresponden a la pregunta de interés, el ensayo SHARP (28) y el Sorafenib Asia-Pacific trial (29). ¹
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	Criterios de inclusión estudio SHARP (29): Pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado, confirmado patológicamente, sin tratamiento sistémico previo. Se consideraron portadores de enfermedad avanzada aquellos no elegibles para un tratamiento locorregional o quirúrgico, o bien los que progresaron después de uno de éstos. Otros criterios de inclusión fueron estado funcional de la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 2 ó menos, función hepática según clasificación de Child-Pugh A, expectativa de vida de 12 semanas o más, y adecuada función hematológica (Incluyendo INR \leq 2.3), renal y hepática (Incluyendo Bili \leq 3 mg/dL). Se requería además al menos una lesión medible por RECIST. Se permitía terapia antiviral concomitante, pero no tratamientos sistémicos antineoplásicos. Criterios en estudio Asia-Pacífico (30): Los mismos excepto que permitían confirmación citológica del diagnóstico, y excluyeron algunos otros pacientes

¹ Ver Matriz de Evidencia, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión: <http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b3bc0957db23a2887eedd5f>

	<p>(Ej. VIH, historia de sangrado digestivo, embarazo, etc.).</p> <p>Características basales estudio SHARP (29): Edad promedio 65 años, 87% hombres. Un 4% reclutados en América central y Sudamérica, la mayoría en Europa. En cuanto a causa de cirrosis, 28% virus C, 26% alcohol, 19% virus B y el resto “otras causas” (10%) o “desconocido” (18%). ECOG 0-1 el 92%. Portadores de metástasis extrahepáticas un 51%. Child A un 97%. Un 50% no habían sido tratados previamente.</p> <p>Características basales estudio Asia-Pacífico (30): Edad promedio 51 años, 85% hombres, ECOG 0-1 95%, 68% con metástasis extrahepáticas, 73% infección por virus B, Child A 97%.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>Intervención: Sorafenib, 400 mg, 2 veces al día.</p> <p>Comparación Placebo idéntico, 2 veces al día.</p> <p>Estudio SHARP (29): Ambos grupos recibieron la intervención/comparación hasta la progresión radiológica (Definida por Response Evaluation Criteria In Solid Tumors-RECIST) y además sintomática, definida por un índice de síntomas (FHSI8, “Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary Symptom Index 8”), efectos adversos intolerables, o muerte. No se permitía el crossover antes del análisis definitivo de sobrevida.</p> <p>Estudio Asia Pacífico (30): Ambos hasta la muerte o la ocurrencia de algún criterio para suspender el tratamiento (Ej. Efectos adversos que en opinión del investigador determinaron la suspensión, progresión de enfermedad, embarazo, deterioro de ECOG a 4, uso de drogas ilícitas que pudieran contribuir con toxicidad).</p>
<p>Qué tipo de desenlaces se midieron</p>	<p>Primarios en estudio SHARP (29): Sobrevida global y tiempo a la progresión sintomática.</p> <p>Secundarios en estudio SHARP: Tiempo a progresión radiológica, tasa de control de enfermedad, seguridad.</p> <p>En estudio Asia Pacífico (30) el desenlace primario fue Sobrevida Global, pero también midieron los otros descritos en SHARP y de la misma forma.</p>
<p>Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados</p>	<p>Los estudios fueron financiados por Bayer HealthCare Pharmaceuticals - Onyx Pharmaceuticals (29,30)</p>

Resumen de resultados

Tabla 2. Resumen de evidencia comparando el uso Sorafenib en comparación a placebo en pacientes adultos con carcinoma hepatocelular no reseca

Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN sorafenib	CON sorafenib	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad** Mediana de seguimiento 9 meses***	RR 0,82 (0,73 a 0,92) (2 ensayos/ 825 pacientes) (28,29)	661 por 1000	542 por 1000	119 menos (ME: 53 a 179 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Sorafenib disminuye la mortalidad
Efectos adversos grado 3 y 4 Mediana de seguimiento 9 meses***	RR 0,98 (0,86 a 1,13) (2 ensayos/ 823 pacientes) (28,29)	525 por 1000	515 por 1000	10 menos (ME: 74 menos a 68 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Sorafenib probablemente no aumenta el riesgo de efectos adversos severos.

ME: Margen de error (Intervalo de confianza del 95%).

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **SIN sorafenib** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON sorafenib** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

** Si bien existió un seguimiento a mayor plazo, estos datos no fueron presentados en los reportes (6 meses en Sorafenib Asia-Pacific trial (29) y 1 año en estudio SHARP (28)). Sin embargo, el estimador de efecto no varió de manera clínicamente importante en el seguimiento posterior.

*** Mediana de seguimiento entre ambos estudios, sólo con fines referenciales. No considera diferentes pesos ponderados de los diferentes ensayos.

¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad de más efectos adversos severos en el grupo sorafenib.

Otras consideraciones para la toma de decisión**▪ A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia:**

Estos resultados se aplican a pacientes adultos con carcinoma hepatocelular avanzado, en buen estado funcional y con buena función de órganos; es destacable que más del 95% de los pacientes incluidos en estos estudios estaban catalogados como Child A, lo cual traduce un daño hepático compensado y puede limitar la aplicabilidad de estos hallazgos en la práctica clínica habitual. Importante, no se aplica a pacientes susceptibles de tratamientos locorregionales (Ej. Cirugía) ni tampoco a pacientes con recurrencia de hepatocarcinoma después de un trasplante hepático.

▪ Sobre los desenlaces incluidos en este resumen:

La sobrevida global fue elegida por los autores de este resumen como desenlace principal por ser crítico para la toma de decisiones y, a la vez, por no existir otras intervenciones del punto de vista sistémico para mejorar la sobrevida global en hepatocarcinoma avanzado.

Por el contrario, la sobrevida libre de progresión, si bien puede ser perceptible por el paciente (usaron progresión radiológica más clínica como desenlace primario en uno de los estudios) no está validada como desenlace sustituto para la mortalidad (19) y por ende no la reportamos en este resumen.

Finalmente, la alta frecuencia de eventos adversos serios, tanto en el grupo de Sorafenib como en el tratado con placebo, se explican por la cirrosis, traduciendo la fragilidad de estos pacientes del punto de la función hepática, más que reflejar la toxicidad de la droga estudiada.

▪ Diferencia entre este resumen y otras fuentes:

Las conclusiones de este informe coinciden con las de las revisiones sistemáticas identificadas que analizan la misma pregunta, destacando que todas ellas se centran en el análisis de los mismos dos ensayos. Las revisiones que analizan otras preguntas relacionadas sobre el rol de sorafenib, en general toman a este como el tratamiento estándar en la primera línea de tratamiento.

Las conclusiones son parcialmente concordantes con las revisiones sistemáticas que utilizan la técnica de metaanálisis en red. Una de ellas pone la monoterapia como Sorafenib como la terapia probablemente superior (30), mientras que otra establece que la combinación con erlotinib, o ramucirumab podrían ser superiores (9).

10.B. SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

Tabla 3. Todas las reacciones adversas farmacológicas referidas en pacientes en múltiples ensayos clínicos o a través del uso post-comercialización

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	infección	foliculitis			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	linfopenia	leucopenia neutropenia anemia trombocitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones cutáneas y urticaria) reacción anafiláctica	angioedema	
Trastornos endocrinos		hipotiroidismo	hipertiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	anorexia hipofosfatemia	hipocalcemia hipopotasemia hiponatremia	deshidratación		
Trastornos psiquiátricos		depresión			
Trastornos del sistema nervioso		neuropatía sensorial periférica disgeusia	Leucoencefalopatía posterior reversible*		encefalopatía ^o
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos o tinnitus			
Trastornos cardíacos		insuficiencia cardíaca congestiva* isquemia e infarto de miocardio*		Prolongación QT	
Trastornos vasculares	hemorragia (incl. hemorragia gastrointestinal*, vías respiratorias* y cerebral*) hipertensión	rubor	crisis hipertensivas*		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		rinorrea disfonía	acontecimientos tipo enfermedad pulmonar intersticial* (neumonitis, neumonitis por radiación, síndrome de distrés respiratorio agudo, etc)		

Trastornos gastrointestinales	diarrea nauseas vómitos estreñimiento	estomatitis (incluyendo boca seca y glosodinia) dispepsia disfagia enfermedad de reflujo gastroesofágico	pancreatitis gastritis perforaciones gastrointestinales *		
Trastornos hepato biliares			Aumento de la bilirrubina e ictericia, colecistitis, colangitis	hepatitis inducida por fármacos *	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	piel seca exantema alopecia reacción cutánea mano-pie** eritema prurito	queratoacantoma / cáncer de células escamosas de la piel dermatitis exfoliativa acné descamación de la piel hiperqueratosis	eccema eritema multiforme	dermatitis por hipersensibilización a la radiación síndrome de Stevens-Johnson vasculitis leucocitoclástica necrólisis epidérmica tóxica*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	artralgia	mialgia espasmos musculares		rabdomiólisis	
Trastornos renales y urinarios		insuficiencia renal proteinuria		síndrome nefrótico	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		disfunción eréctil	ginecomastia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga dolor (incluyendo dolores bucales, abdominales, óseos, dolor tumoral y cefalea) fiebre	astenia enfermedad tipo gripe inflamación de las mucosas			
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso Aumento amilasa Aumento lipasa	Aumento transitorio de transaminasas	Aumento transitorio de la fosfatasa alcalina en sangre Anomalías en INR, Anomalías en el nivel de protrombina		

* Las reacciones adversas pueden hacer peligrar la vida o tener un resultado fatal. Estas reacciones son poco frecuentes o de frecuencia inferior.

** La reacción cutánea mano-pie corresponde al síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar en MedDRA

° Se han notificado casos en la post-comercialización

Fuente: EMA, revisado página oficial, año 2018.

El ISP reporta 1 reacción adversa a Sorafenib entre 2015 y 2016, la cual no tiene evaluación de gravedad, en un paciente recuperado de una hemorragia y con hepatocarcinoma como patología concomitante. Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

11. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se evaluó económicamente el tratamiento de sorafenib en pacientes con Hepatocarcinoma avanzado

Resultados y descripción de la evidencia encontrada

Se encontraron diez estudios de costo efectividad (31–37) que contenían diferentes comparadores, entre ellos se realizaba comparación de sorafenib contra: mejor tratamiento médico, Radioterapia estereotáctica corporal (TARE), FOLFOX4 y Quimio embolización transarterial (TACE)

Para estimar los QALYs se utilizó mayoritariamente EQ-5D. En los estudios se utilizaron horizontes de tiempo desde 5 años a de por vida. De los estudios encontrados, existe una opinión dividida, sobre la costo efectividad del medicamento al momento de las conclusiones, por una parte, aquellos estudios que han encontrado que el medicamento ha sido costo efectivo, han sido financiados por Bayer, y muestran en su mayoría escenarios epidemiológicos se han cuestionado por varias agencias internacionales (31,32). Por otra parte, aquellos estudios, donde se concluye que el medicamento no es costo efectivo, son muy críticos con los escenarios presentados por la industria y toman en consideración, los datos reales poblacionales, que tienen a disposición en sus países. Además, es necesario destacar que al momento de ser comparado con otro procedimiento transarterial, Sorafenib solo no mostro ser más costo efectivo en ningún caso.

Tabla 4. Resumen de las evaluaciones económicas encontradas

Autor (Año)	País, moneda, año.	Población	Comparación	Perspectiva	Horizonte temporal	Costo del tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones del estudio
2008	Norte América, incluido Canadá, dólar canadiense, 2005(31)	Hombre o mujer mayores de 18 años, con expectativas de vida por lo menos de 12 semanas, con HCC Avanzado, que no podían ser candidatos a cirugía o tratamientos a nivel local, por lo menos una lesión que no haya sido tratada con terapia de forma local, pacientes que han tenido ECOG PS de 0, 1 ó 2	Sorafenib vs Mejor tratamiento medico	Ministerio de Salud Canadiense.	14 años	Costo total de por vida, \$47.511 para sorafenib y \$10.376 para BSC	Costo incremental de \$75.800 dólares por año de vida ganado	Análisis de sensibilidad determinístico, probabilístico y de escenario, se observa que el tiempo de enfermedad libre de progresión y el costo del sorafenib son los parámetros más importantes	Financiado por la farmacéutica Bayer.	\$50.000 - \$100.000 dólares.	El medicamento seria costo efectivo, al considerar un umbral de \$100.000 y al momento de comparar con otras opciones clínicas, ya cubiertas por el Sistema de salud
2010	Estados unidos, dólar, 2007(32)	Hombre o mujer mayores de 18 años, con expectativas de vida por lo menos de 12 semanas, con HCC Avanzado,	Sorafenib vs Mejor tratamiento medico	Seguro de Salud.	14 años	Costo total sorafenib (determinístico) \$US460.639 (probabilístico) \$US40.910, Mejor cuidado (determinístico)	Costo incremental \$US32.835, Costo por LY Ganado \$US62.473.	Análisis de sensibilidad y determinístico, probabilístico, se observa que el tiempo de enfermedad libre de progresión y el	Financiado por la farmacéutica Bayer.	\$US50.000- \$US100.000 dólares.	Los resultados indican que sorafenib, es costo efectivo en los umbrales establecidos anteriormente, y significativamente

		que no podían ser candidatos a cirugía o tratamientos a nivel local, por lo menos una lesión que no haya sido tratada con terapia de forma local, pacientes que han tenido ECOG PS de 0, 1 ó 2				\$US7804 (probabilístico) \$US7847.		costo del sorafenib son los parámetros más importantes			costo efectivo en umbrales sugeridos en el último año.
2012	China, Dólar de Estados Unidos, 2010 (33)	Pacientes con Hepato carcinoma Avanzado, ECOG entre 0-2, edad de mínimo 18 años, tratamiento con sorafenib como primera línea desde el 2010 al 2013 hasta progresión de la enfermedad o intolerancia a los efectos adversos, función hepática Child-pugh clase A o B, función renal y hematológica	Sorafenib vs Mejor tratamiento medico	Perspectiva de los pacientes Chinos	14 años	Costo total sorafenib \$4691,62 por ciclo, costo total mejor cuidado, \$265,08 por ciclo	Costo incremental \$101.399,11 por QALY	Análisis de sensibilidad una vía, con hipótesis de que las variables se muevan en un rango de ±30%	Se menciona no tener conflictos de interés en el estudio.	El umbral fue puesto a \$20.301	Considerando el umbral de \$20.301 por QALY en China, sorafenib no es una opción costo efectiva, para la primera línea de tratamiento n pacientes con Carcinoma Hepatocelular

		adecuada, los datos médicos intacta.									
2016	Taiwan, nuevo dólar Taiwanes, 2015 (34)	Hepato carcinoma Avanzado, ECOG entre 0-2, edad de mínimo 18 años, tratamiento con sorafenib como primera línea	Sorafenib vs Radioterapia estereotáctica corporal	Seguro de Salud Nacional	5 años	Costo por curso de Sorafenib NT \$563.365 y NT \$417.528 por visita en progresión de la enfermedad. Costos por NT \$259.056 por tratamiento con drogas por ciclo y NT \$417.528 por visita en progresión de la enfermedad	Costo incremental (ICER) de NT \$3.788.238 por QALY	Análisis de sensibilidad una vía, con hipótesis de que las variables se muevan en un rango de $\pm 30\%$ se observa que el costo del sorafenib son los parámetros más importantes	Los autores declaran no tener financiamiento específico.	El umbral considerado fue de \$NT\$ 2.213.145.	Este estudio indico que la radioterapia estereotáctica corporal mostraba ser costo efectiva, mientras sorafenib no mostraba ser costo efectivo.
2016	China, dólar estado unidense, 2014(35)	Pacientes con Hepatocarcinoma avanzado en Asia	FOLFOX4 vs Sorafenib	Perspectiva social China	10 años	Costos para FOLFOX 4 US\$ 6.876,02, costos para Sorafenib US\$ 18.748,00	Costo incremental de FOLFOX4 vs Sorafenib \$934.801,57 por QALY	Análisis de sensibilidad de una vía, análisis de sensibilidad probabilístico utilizando una simulación Monte Carlo. Se observa que el tiempo de enfermedad libre de progresión y el costo del sorafenib son los parámetros más importantes	No se declara algún financiamiento específico y se menciona no tener conflicto de interés por parte de los autores	El umbral establecido fue de \$20.301	El estudio indico que, FOFLOX4 es probablemente más costo efectivo al ser comparado con Sorafenib, en el tratamiento de carcinoma hepatocelular avanzado

2017	Italia, Euro, 2015 (36)	Pacientes con Hepatocarcinoma intermedio o avanzado	Radio embolización transarterial (TARE) vs Sorafenib	Prestador de Salud	De por vida	€31.071 euros para TARE y €29.289 Euros para Sorafenib	Costo incremental de TARE €1.865 por QALY comparado con Sorafenib en pacientes intermedios y en pacientes avanzados, TARE fue dominante	Análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico, de una sola vía, considerando variación en el número de procedimientos TARE	Se recibió financiamiento de ASBM Srl (empresa de seguros en salud) mediante CERGAS (CENTRE FOR RESEARCH ON HEALTH AND SOCIAL CARE MANAGEMENT) de la Universidad de Milan.	El umbral establecido fue de €50.000 por QALY	TARE mostro ser una opción clínica superior a Sorafenib para pacientes con hepatocarcinoma intermedio y avanzado.
2017	Canadá, dólar estado unidense, 2013 (37)	Pacientes con Hepatocarcinoma	No tratamiento o mejor tratamiento clínico vs Quimio embolización transarterial (TACE) vs Sorafenib	Pagador de Salud	1 año	Sin tratamiento o mejor tratamiento disponible \$36.415, TACE solo o con Sorafenib \$45.638, Quimioterapia sin sorafenib \$51.657, Sorafenib solo \$53.198	TACE solo o con Sorafenib \$6.665, Quimioterapia sin sorafenib \$47.557, Sorafenib solo \$99.032	Análisis de sensibilidad utilizando limites superiores e inferiores, de los estados de utilidad ($\pm 25\%$) en Hepatocarcinoma, adicionalmente se utilizaron varios valores, considerando los datos faltantes.	No se mostró financiamiento específico, y los autores no presentaron conflicto de interés.	El umbral establecido fue \$50.000 por QALY	Compara con no tratamiento o mejor tratamiento disponible, TACE solo o TACE con sorafenib, y ambos son costos efectivos en un umbral de \$50.000/QALY

TACE: Quimio embolización transarterial LY: Año de vida ganado(Life years), HCC: hepatocarcinoma, ICER: Costo incremental TARE: Embolización transarterial, QALY: quality-adjusted life-year

Recomendaciones de otras agencias

NICE, Inglaterra:

- Sorafenib es recomendado como una opción para el tratamiento de carcinoma hepatocelular, solo para persona con Child-Pugh grado A y solo si la compañía que entrega sorafenib accede a un acuerdo para mejoramiento al acceso comercial.

PBS, Australia:

- La Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) actualmente no apoya la utilización de sorafenib en primera línea, y espera el reenvío de resultados y especificaciones clínicas por parte de la empresa. Para su reanálisis, la PBAC consideró que la información clínica no demostraba adecuadamente la significancia estadística al momento de medir sobrevida, por lo tanto, al momento de modelar, utilizando los datos entregados por la empresa, no era plausible garantizar los resultados entregados.
- La PBAC no considero que el Sorafenib fuera costo-efectivo a ninguno de los precios propuestos en el reenvío, para ninguno de los escenarios enlistados, de esta misma forma, PBAC consideró que es necesario un reenvío masivo, por parte de la empresa, si esta no cambia las especificaciones del producto en base a la evaluación económica realizada.

CADTH, Canadá:

- No reporta utilización de Sorafenib en la indicación de Hepatocarcinoma.

ANVISA, Brasil:

- No se encontró recomendación de ANVISA.

Fondo Nacional de Recursos, Uruguay:

- No se encontraron recomendaciones para este medicamento

IETS, Colombia:

- No se encontraron recomendaciones en esta agencia para la indicación del medicamento.

Acuerdos de riesgo compartido

Se buscaron acuerdos de riesgo compartidos en las siguientes agencias: NICE, CADTH, PBS, ANVISA, Fondo Nacional de Recursos e IETS, además de realizar una búsqueda de evidencia de este tipo de acuerdos para Sorafenib.

En aquellas agencias donde se mencionaban los acuerdos de riesgo compartido, no fue posible encontrar estos acuerdos como información pública.

En el ámbito nacional actualmente no existen ofertas de acuerdos de riesgo compartido.

Precio máximo industrial

Para calcular el precio máximo industrial, se presenta el costo mínimo de sorafenib considerando el precio en compras públicas, referencia internacional, y ofertas recibidas por laboratorios.

En el caso del precio de referencia internacional, se utilizó el promedio de los 3 menores precios obtenidos de Argentina, Brasil, Colombia, México y Perú, seleccionándose los precios provenientes de Brasil, México y Colombia, los cuales fueron convertidos a USD 2017.

Por último, para el precio de las ofertas entregadas por proveedores se utilizaron las cotizaciones recibidas a través del proceso de solicitud de información a proveedores.

Tabla 5. Precio Máximo Industrial de los tratamientos evaluados en pesos.

Tratamiento	Mercado Público	Precio de referencia internacional	Cotizaciones	Precio Máximo Industrial
Sorafenib 200 mg cápsula	\$35.234	\$15.054	\$22.768	\$15.054

Costo por paciente

Se considera la posología recomendada por la EMA (800 mg diarios; dos capsulas de 200mg, 2 veces al día) y que el tratamiento se entregará hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (se estima que un paciente recibirá el medicamento por 6 meses, considerando que la mediana de la duración del tratamiento es de 167 días en estudio pivotal presentado en EMA) (38). El precio promedio de venta en IMS entre julio y diciembre de 2017 es de \$29.133 (IVA incluido) por cápsula de Nexavar® 200 mg. De esta forma, el costo anual es de \$21.267.116 de pesos por paciente.

Impacto presupuestario

Se estima que la incidencia anual del cáncer hepático es de 4 x 100.000 habitantes, considerando la población del país según la estimación del último censo (17.373.831), daría como resultado 697

personas con cáncer hepático al año. De estos pacientes, se estima que un 50% tienen hepatocarcinoma avanzado (NICE TA 474)(39) y de estos, un 80% sería potencial candidato a recibir la intervención, esto considerando su condición clínica y los diferentes criterios clínicos para la utilización de Sorafenib (Child Plugh A y buen performance status) (7,39,40). De estos, se estima sobre la base de opinión de expertos que un 60% recibirá finalmente sorafenib. Esta estimación de uso final es mayor que la estimada por NICE (47%) (NICE TA 474)(39), pero se consideró más pertinente, usar las consideraciones locales de posible utilización. Considerando estas aproximaciones, si el tratamiento fuera financiado, habría una demanda potencial de 167 pacientes el primer año. Para este impacto presupuestario se supone que un paciente medio podría necesitar una dosis diaria de hasta 400 mg 2 veces al día.

Tabla 6. Ofertas recibidas por parte de laboratorios en pesos por comprimido

Tratamiento	Precio ofertado
Sorafenib 200 mg Comprimido	\$22.768

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento poblacional del 1.06% de acuerdo a los resultados del censo del 2017 y un aumento del 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile.

Para el PET-CT se consideró un costo de \$605.180 pesos.

La estimación para el impacto presupuestario arrojó los siguientes resultados:

Tabla 7. Proyección Presupuestaria sin considerar diagnóstico con PET-CT, \$MM de pesos.

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
IP	\$3.178	\$3.211	\$3.245	\$3.280	\$3.314

Tabla 8. Proyección Presupuestaria considerando diagnóstico, \$MM de pesos.

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
IP	\$3.283	\$3.321	\$3.359	\$3.398	\$3.438

12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

Nombre Patología: Cáncer de hígado en etapas avanzadas.

Garantía: Sorafenib.

Tipo Garantía: Tratamiento.

Vía de administración: Oral.

Especificación: Uso de Sorafenib para el tratamiento de primera línea del carcinoma hepatocelular en estadios avanzados de la enfermedad.

Población Potencial Objetivo: 167 pacientes.

Especialidades Requeridas: Oncología, Imagenología, Anatomía Patológica, Cirugía, Gastroenterología con formación en este tipo de cáncer.

Equipo Profesional de Apoyo: Químico Farmacéutico para Farmacovigilancia y dispensación de medicamento, Enfermera para evaluación de paciente y educación sobre terapia, Tecnólogo Médico para el apoyo de imagenología.

Exámenes Asociados: Biopsia, RNM, TAC, ecotomografía.

Otros Requerimientos: Cirugía tumoral previa a terapia.

Red de atención Potencial: Actualmente se cuenta con red potencial tanto en el sector Público, Privado y FFAA y de Orden.

En relación al sector público corresponde a la red de quimioterapia para tumores sólidos, expresada de la siguiente manera:

POTENCIAL RED PÚBLICA

SERVICIO DE SALUD	ESTABLECIMIENTO
ARICA	Hospital Dr. Juan Noé Crevanni
IQUIQUE	Hospital Dr. Ernesto Torres Galdames
ANTOFAGASTA	Centro Oncológico Ambulatorio
COQUIMBO	Hospital San Juan de Dios (La Serena)
VALPARAÍSO	Hospital Carlos Van Buren (Valparaíso)
METROPOLITANO NORTE	Complejo Hospitalario San José
METROPOLITANO NORTE	Instituto Nacional del Cáncer Dr. Caupolicán Pardo Correa
METROPOLITANO ORIENTE	Hospital Del Salvador
METROPOLITANO OCCIDENTE	Hospital San Juan de Dios

METROPOLITANO CENTRAL	Hospital Clínico San Borja-Arriarán
METROPOLITANO SUR	Hospital Barros Luco Trudeau
METROPOLITANO SUR ORIENTE	Complejo Hospitalario Dr. Sótero del Río
O'HIGGINS	Hospital Regional de Rancagua
MAULE	Hospital Dr. César Garavagno Burotto (Talca)
CONCEPCIÓN	Hospital Clínico Regional Dr. Guillermo Grant Benavente
ARAUCANÍA SUR	Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena
VALDIVIA	Hospital Clínico Regional (Valdivia)
OSORNO	Hospital Base San José de Osorno
RELONCAVÍ	Hospital de Puerto Montt
MAGALLANES	Hospital Clínico de Magallanes Dr. Lautaro Navarro Avaría

POTENCIAL RED PRIVADA y FFAA

SEREMI	Nombre Establecimiento
SEREMI RM	Clínica Santa María
SEREMI RM	Clínica Dávila
SEREMI RM	Hospital Clínico Universidad Católica
SEREMI RM	Clínica Las Condes
SEREMI RM	Fundación Arturo López Pérez
FFAA	Hospital Militar
FFAA	Hospital DIPRECA

Brechas:

- Brecha en la oferta para TAC o RNM y deben acceder por convenios o compra de servicios
- Brecha en resolución quirúrgica previa a la terapia farmacológica.
- Limitada oferta de oncólogo en la red pública que se adjunta tabla con las horas disponibles de consultas según fuente de programación junio 2018, para la especialidad de Oncología Médica correspondiente a la oferta completa para esta especialidad, que compite con otras patologías oncológicas.

Oferta de consulta de especialista Oncología médica en la Red

SERVICIO DE SALUD	ESTABLECIMIENTO	ONCOLOGÍA MÉDICA
ARICA	Hospital Dr. Juan Noé Crevanni	4236
IQUIQUE	Hospital Dr. Ernesto Torres Galdames	2745
ANTOFAGASTA	Centro Oncológico Ambulatorio	8181
COQUIMBO	Hospital San Juan de Dios (La Serena)	5194
VALPARAÍSO	Hospital Carlos Van Buren (Valparaíso)	8895
METROPOLITANO NORTE	Complejo Hospitalario San José	6217
	Instituto Nacional del Cáncer Dr. Caupolicán Pardo Correa	95131
	Hospital Del Salvador	1744
METROPOLITANO OCCIDENTE	Hospital San Juan de Dios	1121
METROPOLITANO CENTRAL	Hospital Clínico San Borja-Arriarán	10726
METROPOLITANO SUR	Hospital Barros Luco Trudeau	14809
METROPOLITANO SUR ORIENTE	Complejo Hospitalario Dr. Sótero del Río	18823
O'HIGGINS	Hospital Regional de Rancagua	10838
MAULE	Hospital Dr. César Garavagno Burotto (Talca)	20043
CONCEPCIÓN	Hospital Clínico Regional Dr. Guillermo Grant Benavente	28236
ARAUCANÍA SUR	Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena	6217
VALDIVIA	Hospital Clínico Regional (Valdivia)	7744
OSORNO	Hospital Base San José de Osorno	5.582
RELONCAVÍ	Hospital de Puerto Montt	2393
MAGALLANES	Hospital Clínico de Magallanes Dr. Lautaro Navarro Avaría	2493
TOTAL HORAS ONCOLOGÍA		261368

Estrategia para abordar esta brecha:

- Aumentar oferta de Imagenología compleja, direccionando profesionales a los centros dedicados a este problema de salud.
- Fortalecer convenios donde sea necesario.
- Fortalecer la teleradiología compleja.
- Generar polos de desarrollo quirúrgico en esta temática.

Conclusión:

Recomendación media alta, si bien la dispensación del fármaco no implica dificultad en la red si hay que resguardar que el resto del proceso clínico tanto diagnóstico y seguimiento con oferta suficiente para el óptimo resultado.

13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

Repercusiones éticas

Respecto de la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia de Sorafenib (Nexavar®) contenida en este informe, el estudio controlado aleatorizado fue financiado por Bayer, el fabricante del fármaco. De la misma forma Bayer, fue el creador del modelo utilizado en la mayoría de los estudios, en los cuales se medía costo efectividad.

Repercusiones sociales

Las personas con Hepatocarcinoma tratados con sorafenib responden de buena manera, habiendo disminución de la mortalidad a los nueve meses de seguimiento. Los estudios clínicos analizados no mostraron un aumento de los efectos adversos grados 3 y 4. Dado que este cáncer se da en personas adultas, tiene impacto en la dinámica familiar y la edad productiva de los afectados, aunque el seguimiento ha sido a corto plazo, los beneficios clínicos de la intervención podrían tener impacto en este sentido.

Repercusiones Jurídicas

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	No existen litigios ni acuerdos extracontractuales de acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Sí, el informe se ajusta a derecho.
Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	Sí, la oferta es presentada en pesos y la vigencia es mayor a la requerida, por lo que se considera viable desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí

14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

14. CONCLUSIÓN

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera favorable para el medicamento sorafenib en hepatocarcinoma avanzado, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio

15. REFERENCIAS

1. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: A population-based study. *Gastroenterology*. 2004;127(5):1372–80.
2. Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, Alam T, Alizadeh-Navaei R, Allen C, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016. *JAMA Oncol*. 2018 Jun;
3. Abou-Alfa GK, Marrero J, Renz J, Lencioni R. Hepatocellular Carcinoma Tumor Board: Making Sense of the Technologies. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2015;35:e213–20.
4. Fact Sheets by Population [Internet]. [cited 2018 Aug 16]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
5. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2015 Mar;65(2):87–108. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25651787>
6. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *NEngl J Med*. 2008;359(4):378–90.
7. Adhoute X, Penaranda G, Raoul JL, Le Treut P, Bollon E, Hardwigsen J, et al. Usefulness of staging systems and prognostic scores for hepatocellular carcinoma treatments. *World J Hepatol*. 2016;8(17):703–15.
8. França VC, Elias Junior J, Lima BLG, Martinelli LC, Carrilho FJ. Diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma. *Braz J Med Biol Res* [Internet]. 2004;37:1689–705. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3666429&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
9. Niu M, Hong D, Ma T-C, Chen X-W, Han J-H, Sun J, et al. Short-term and long-term efficacy of 7 targeted therapies for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis: Efficacy of 7 targeted therapies for AHCC. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Dec;95(49):e5591.
10. Finn RS, Zhu AX, Farah W, Almasri J, Zaiem F, Prokop LJ, et al. Therapies for advanced stage hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion or metastatic disease: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):422–35.
11. Zhang L, Hu P, Chen X, Bie P. Transarterial chemoembolization (TACE) plus sorafenib versus TACE for intermediate or advanced stage hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(6):e100305.
12. Liu L, Chen H, Wang M, Zhao Y, Cai G, Qi X, et al. Combination Therapy of Sorafenib and TACE for Unresectable HCC: A Systematic Review and Meta-Analysis. Zhang Z, editor. *PLoS One*. 2014 Mar;9(3):e91124.
13. Fu Q-H, Zhang Q, Bai X-L, Hu Q-D, Su W, Chen Y-W, et al. Sorafenib enhances effects of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014 Aug;140(8):1429–40.
14. Abdel-Rahman O, Elsayed ZA. Combination Trans Arterial Chemoembolization (TACE) Plus Sorafenib for the Management of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review of the Literature. *Dig Dis Sci*. 2013 Dec;58(12):3389–96.
15. Shen A, Tang C, Wang Y, Chen Y, Yan X, Zhang C, et al. A Systematic Review of Sorafenib in

- Child-Pugh A Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(10):871–80.
16. Wang Z, Wu X-L, Zeng W-Z, Xu G-S, Xu H, Weng M, et al. Meta-analysis of the efficacy of sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(2):691–4.
 17. Zhang X, Yang X-R, Huang X-W, Wang W-M, Shi R-Y, Xu Y, et al. Sorafenib in treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2012 Oct;11(5):458–66.
 18. Xie B, Wang DH, Spechler SJ. Sorafenib for Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *Dig Dis Sci*. 2012 May;57(5):1122–9.
 19. Michiels S, Saad ED, Buyse M. Progression-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in Clinical Trials of Targeted Therapy in Advanced Solid Tumors. *Drugs*. 2017 May;77(7):713–9.
 20. Li X, Zhang D, Guan S, Ye W, Liu L, Lou L. Efficacy of anti-VEGF agents in the treatment of elderly hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Oncotarget*. 2017 Nov;8(54):93179–85.
 21. Li Y, Liang X-Y, Yue Y-Q, Sheng L, Liu J-K, Wang Z-Y, et al. Does the addition of drugs targeting the vascular endothelial growth factor pathway to first-line chemotherapy increase complete response? A meta-analysis of randomized clinical trials. *Tumor Biol*. 2016 May;37(5):6297–306.
 22. Qi H-L, Zhuang B-J, Li C-S, Liu Q-Y. Peri-operative use of sorafenib in liver transplantation: A time-to-event meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015 Feb;21(5):1636.
 23. Mancuso A, Mazzola A, Cabibbo G, Perricone G, Enea M, Galvano A, et al. Survival of patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2015 Apr;47(4):324–30.
 24. de’Angelis N, Landi F, Carra MC, Azoulay D. Managements of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2015 Oct;21(39):11185.
 25. Shao Y-Y, Shau W-Y, Chan S-Y, Lu L-C, Hsu C-H, Cheng A-L. Treatment Efficacy Differences of Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Oncology*. 2015;88(6):345–52.
 26. Peng S, Zhao Y, Xu F, Jia C, Xu Y, Dai C. An updated meta-analysis of randomized controlled trials assessing the effect of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2014;9(12):e112530.
 27. Abdel-Rahman O, Fouad M. Sorafenib-based combination as a first line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: A systematic review of the literature. *Crit Rev Oncol*. 2014;91:1–8.
 28. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Jul;359(4):378–90.
 29. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009 Jan;10(1):25–34.
 30. 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):337–48.
 31. Muszbek N, Shah S, Carroll S, McDonald H, Dale P, Maroun J, et al. Economic evaluation of sorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma in Canada. *Curr Med Res Opin*.

- 2008 Dec;24(12):3559–69.
32. Carr BI, Carroll S, Muszbek N, Gondek K. Economic evaluation of sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Nov;25(11):1739–46.
 33. Ma YT, Palmer DH. Impact of restricting access to high-cost medications for hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2012 Aug;12(4):465–73.
 34. Leung HWC, Liu C-F, Chan ALF. Cost-effectiveness of sorafenib versus SBRT for unresectable advanced hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol*. 2016 May;11:69.
 35. Zhang P, Wen F, Li Q. FOLFOX4 or sorafenib as the first-line treatments for advanced hepatocellular carcinoma: A cost-effectiveness analysis. *Dig Liver Dis*. 2016 Dec;48(12):1492–7.
 36. Rognoni C, Ciani O, Sommariva S, Tarricone R. Real-World Data for the Evaluation of Transarterial Radioembolization versus Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma: A Cost-Effectiveness Analysis. *Value Heal [Internet]*. 2017;20(3):336–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2016.09.2397>
 37. Thein H-H, Qiao Y, Zaheen A, Jembere N, Sapisochin G, Chan KKW, et al. Cost-effectiveness analysis of treatment with non-curative or palliative intent for hepatocellular carcinoma in the real-world setting. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185198.
 38. Agencia Europea de Medicamentos. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto: Nexavar. 2014;1–33. Available from: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf
 39. Sorafenib for treating advanced hepatocellular carcinoma | Guidance and guidelines | NICE. [cited 2018 Aug 20]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta474/resources>
 40. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA de. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics [Internet]*. 2010;65(12):1285–90. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322010001200010&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 41. Sorafenib for treating advanced hepatocellular carcinoma | Guidance and guidelines | NICE. [cited 2018 Aug 17]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta474/resources>
 42. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol [Internet]*. 2014 Apr;92(4):289–97. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ejh.12256>
 43. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Ruxolitinib for treating disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis [Internet]. 2017. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta386/resources/ruxolitinib-for-treating-diseaserelated-splenomegaly-or-symptoms-in-adults-with-myelofibrosis-pdf-82602853065925>
 44. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Cervantes F, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *J Hematol Oncol*. 2017 Dec;10(1):156.