

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO (ETS-EMC)

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 13-SDETS/CETS-2025

Julio, 2025

Cabozantinib como terapia sistémica subsecuente en pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea, BCLC-C o avanzado, Child-Pugh clase A

**Red Nacional de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias -
RENETSA**

Informe elaborado según Documento Técnico: Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo, aprobado mediante Resolución Jefatural N° 243-2022-J-OPE/INS

CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD



Dr. Diego Rolando Venegas Ojeda
Presidente ejecutivo
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Raúl Timaná Ruiz
Director
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Dr. David Jumpa Armas
Subdirector II
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
Instituto Nacional de Salud
Av. Defensores del Morro 2268 (Ex Huaylas) - Chorrillos
Lima 09, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 1909

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio fue generado en respuesta a un requerimiento del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas IREN-CENTRO.

La evaluación de la tecnología sanitaria se ha realizado considerando los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, eficacia, seguridad, balance de efectos, certeza de la evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad. A través de un proceso transparente y colaborativo, los resultados de esta evaluación han sido valorados por un grupo de trabajo para formular una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Técnico Especializado del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través del Centro de Evaluaciones de Tecnologías en Salud (CETS), participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Equipo metodológico

Josue Layme Ramos. Profesional de la salud de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.

Stefany Salvador Salvador. Profesional de la salud de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.

Daniela Cáceres Pérez. Equipo metodológico (Estudio de costos). Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.

Revisores

Sergio Goicochea Lugo. Profesional de la salud de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.

Grupo de trabajo

Panel colegiado, encargado de formular la recomendación de uso de la tecnología sanitaria evaluada, conformado por:

Dr. Jorge Alonso Zegarra Cardenas representante del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas – IREN CENTRO (IPRESS solicitante)

Dra. Mónica Calderon Anticona representante de la Red Oncológica Nacional (RON)

QF. Martha Gladys Miranda Andrade representante de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN) del Ministerio de Salud (MINSA)

QF. María Emilia Ledezma Carbajal representante de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud (MINSA)

Lic. Sherly Katherine Figueroa Maturrano representante de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud del Seguro Integral de Salud (IAFAS-SIS)

Dr. Ruben Dario Hermoza Ibañez representante de la IAFAS del Seguro Social del Perú (IAFAS ESSALUD)

Dr. Miguel Armando Zuñiga Olivares de la IAFAS de la Policía Nacional del Perú (SALUDPOL)

Repositorio general de evaluaciones de tecnologías sanitarias de RENETSA:

<https://www.gob.pe/institucion/ins/colecciones/11902-renetsa>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú.

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Cabozantinib como terapia sistémica subsecuente en pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea, BCLC-C o avanzado, Child-Pugh clase A. Elaborado por Josue Layme Ramos, Stefany Salvador Salvador, y Daniela Cáceres Pérez. Lima: Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud. Instituto Nacional de Salud, julio de 2025. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°13-SDETS/CETS-2025.

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	8
I INTRODUCCIÓN.....	17
I.1 CUADRO CLÍNICO	17
I.2 TECNOLOGÍA SANITARIA.....	19
I.3 JUSTIFICACIÓN DE LA EVALUACIÓN	21
II OBJETIVOS	21
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC	22
III.1 FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA PICO.....	22
III.2 GRADUACIÓN DE LOS DESENLACES	23
IV METODOLOGÍA	24
IV.1 EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)...	24
IV.2 VALOR O IMPORTANCIA RELATIVA DE LOS DESENLACES POR PARTE DE LA POBLACIÓN DEL INTERÉS.....	28
IV.3 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)	28
IV.4 COSTO-EFECTIVIDAD	30
IV.5 EVIDENCIA SOBRE CARGA DE ENFERMEDAD, NECESIDAD CLÍNICA Y EQUIDAD.....	31
V RESULTADOS.....	32
V.1 CARGA DE ENFERMEDAD	32
V.2 NECESIDAD CLÍNICA.....	32
V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD).....	32
V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA.....	42
V.5 BALANCE DE EFECTOS.....	42
V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN	45
V.7 EQUIDAD.....	45
V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)	46
V.9 COSTO-EFECTIVIDAD	48
VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS	49
VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN.....	49
VIII CONCLUSIONES	50
IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC.....	52
X DECLARACIÓN DE INTERESES	53
XI FINANCIAMIENTO.....	53
XII REFERENCIAS.....	53
XIII ANEXOS	58

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AVAD	Años de Vida Ajustados por Discapacidad
AVISA	Años de Vida Saludables Perdidos
AVP	Años de Vida Perdidos por muerte prematura
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CDC-Perú	Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades de Perú
CFT	Comité Farmacoterapéutico
COI	Cost of Illness
CONETEC	Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CONOSCE	Portal de Datos Abiertos del Observatorio Supervisor de las Contrataciones del Estado
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DALY	Disability-Adjusted Life Year
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
DPCAN	Dirección de Prevención y Control de Cáncer
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESSALUD	Seguro Social de Salud del Perú
EtD	Marco de la evidencia para la recomendación (del inglés "Evidence to decision / recommendation")
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
ETS-EMC	Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio
FDA	Food and Drug Administration
GBD	Global Burden of Disease
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	Hazard Ratio
IAFAS	Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud
IC	Intervalo de Confianza
IECS	Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IREN	Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas
INS	Instituto Nacional de Salud
IPRESS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
MINSA	Ministerio de Salud
OMS	Organización Mundial de la Salud
PNP	Policía Nacional del Perú
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RENETSA	Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RoB	Risk of Bias
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
SIS	Seguro Integral de Salud
SG	Sobrevida Global
TS	Tecnología Sanitaria
UIT	Unidad Impositiva Tributaria

MENSAJES CLAVE

- Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas – IREN CENTRO mediante Oficio N° 0213-2025/GRJ/DIRESA/IREN-CENTRO/DG.
- El carcinoma hepatocelular representa cerca del 90% de los casos de cáncer hepático primario y presenta un alto riesgo de metástasis. Muchos de los pacientes con carcinoma hepatocelular son diagnosticados en estadios avanzados, debido a ausencia de síntomas sugerentes. El cáncer hepático es la tercera causa de mortalidad y la sexta neoplasia más frecuente a nivel mundial. En Perú, en el 2022, se registraron 2068 casos nuevos y 1809 fallecimientos.
- El cabozantinib es un inhibidor oral de múltiples receptores tirosina quinasa. Se encuentra aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) y está indicado como monoterapia para el tratamiento del carcinoma hepatocelular en adultos que han sido tratados previamente con sorafenib. Actualmente, cabozantinib no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
- La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente: **P:** Pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irreseccable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea, BCLC-C o avanzado, Child-Pugh clase A; **I:** cabozantinib como terapia sistémica subsecuente; **C:** observación; **O:** sobrevida global [mortalidad] (crítico), eventos adversos serios (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos grados 3 y 4 (importantes).
- Los resultados sobre eficacia y seguridad de cabozantinib como terapia sistémica subsecuente provienen del ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III CELESTIAL (estudio multicéntrico, doble ciego, 707 pacientes aleatorizados).
- Respecto a los desenlaces críticos para la toma de decisiones, el efecto de cabozantinib como terapia sistémica subsecuente en la sobrevida global fue incierto (certeza de la evidencia “muy baja”). Por otro lado, cabozantinib podría aumentar el riesgo de eventos adversos serios de forma moderada, ya que el riesgo de estos eventos fue 35% mayor en el grupo de intervención (certeza de evidencia “baja”). Al momento, se desconocen los efectos clínicos en la calidad de vida.

- Mediante diálogo deliberativo, se valoraron múltiples criterios para emitir la recomendación. El resumen de los juicios expresados por los integrantes del grupo de trabajo fue: necesidad clínica: **no existe alternativa**; efectos deseables: desconocidos (opción “**no lo sé**”); efectos indeseables (daños): **moderados**; certeza global de la evidencia: **muy baja**; balance de efectos: desconocidos (opción: “**no lo sé**”); nivel de innovación: **tecnología sanitaria no innovadora**; equidad: desconocida (opción “**no lo sé**”) y **probablemente aumentada** debido a que no hubo consenso ni opción de juicio que sea mayoritaria; recursos necesarios: **costos extensos**; costo-efectividad: **ningún estudio incluido**.
- Finalmente, considerando los juicios emitidos para los criterios de esta evaluación, los representantes del grupo de trabajo emitieron una recomendación en contra del uso de cabozantinib como terapia sistémica subsecuente en pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea, BCLC-C o avanzado, Child-Pugh clase A (**recomendación en contra de la intervención, basada en una certeza general de la evidencia “muy baja”**).

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

El carcinoma hepatocelular representa cerca del 90% de los casos de cáncer hepático primario. La mayoría de los pacientes con carcinoma hepatocelular son diagnosticados en estadios avanzados debido a la ausencia de síntomas sugestivos de esta neoplasia. Las tasas de supervivencia a los 5 años son, aproximadamente, del 19% para pacientes en estadios locoregionales, y del 2% para aquellos en estadio metastásico.

En el 2022, según el Observatorio de cáncer global (GLOBOCAN por sus siglas en inglés), el cáncer hepático se ubicó en el sexto lugar de los tipos de cáncer con mayor incidencia bruta a nivel mundial y en el tercer lugar de mortalidad bruta a nivel mundial. Asimismo, en el 2021, el cáncer hepático significó una pérdida de 149.29 años ajustados a la discapacidad (AVAD) estandarizados por edad por cada 100 000 personas.

En el Perú, según el Observatorio de cáncer global (GLOBOCAN por sus siglas en inglés), la tasa de incidencia bruta fue de 2068 nuevos casos y la tasa de mortalidad bruta fue de 1809 muertes en 2022. Además, en el 2021, el cáncer hepático representó una pérdida de 59.15 años de vida ajustados a la discapacidad (AVAD) estandarizados por edad por cada 100 000 personas.

Tecnología sanitaria

El cabozantinib es un inhibidor oral de múltiples receptores tirosina quinasa implicados en el desarrollo tumoral, angiogénesis, remodelamiento óseo patológico, resistencia a medicamentos y progresión metastásica. Dentro de los principales objetivos de inhibición en el carcinoma hepatocelular, se encuentran el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR 2), receptor del factor de transición epitelial mesenquimal (MET), gen específico de arresto de crecimiento 6 (GAS 6) y AXL.

En el Perú, cabozantinib se comercializa bajo la denominación Dabatrox®, Bozatinix® y Exobozan®. Según las fichas técnicas aprobadas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), cabozantinib está indicado para como monoterapia para el tratamiento de carcinoma hepatocelular en adultos que han sido tratados previamente con sorafenib.

Justificación de la evaluación

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas – IREN CENTRO mediante Oficio N° 0213-2025/GRJ/DIRESA/IREN-CENTRO/DG, en el marco del artículo 13, numeral 13.8 y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA.

OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de cabozantinib como terapia sistémica subsecuente en pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea, BCLC-C o avanzado, Child-Pugh clase A.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de cabozantinib como terapia sistémica subsecuente en pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea, BCLC-C o avanzado, Child-Pugh clase A.

METODOLOGÍA

A partir de una pregunta clínica, se realizó una evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) sobre el uso de cabozantinib como terapia sistémica subsecuente considerando diez criterios: Carga de enfermedad, Necesidad Clínica, Efectos deseables, Efectos indeseables, Balance de efectos, Certeza de evidencia, Nivel de Innovación, Equidad, Recursos Necesarios y Costo-efectividad. Para ello se siguió la metodología desarrollada por el grupo de trabajo *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE, por sus siglas en inglés) en base a los marcos *Evidence to decision* (EtD, por sus siglas en inglés).

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

Se validó la pregunta clínica y graduó la importancia de los desenlaces con participación de profesionales de la institución solicitante y metodólogos a cargo de la presente ETS-EMC. Se revisó información sobre la condición de salud de la presente evaluación para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta clínica guardan relación con los valores, preferencias y expectativas de tratamiento de pacientes adultos con el diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea, BCC-C o avanzado, Child-Pugh clase A.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE y Cochrane Library desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 23 de mayo de 2025, de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y de ECA que respondan a la pregunta PICO de interés. El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un evaluador y conducido en la plataforma electrónica Rayyan. Se evaluó la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas mediante la herramienta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews-2* (AMSTAR-2) y el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados mediante la herramienta *Risk of Bias 1.0* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane. La certeza de la evidencia se determinó mediante la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) y pudo ser: “muy baja”, “baja”, “moderada”, o “alta”. Se utilizó una tabla de resumen de evidencia (SoF) para presentar los efectos para cada desenlace y se comunicaron mediante enunciados establecidos por la metodología GRADE.

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables, se tomó en cuenta los valores de magnitud propuestos por IQWiG. Los umbrales pudieron diferenciar entre magnitudes de efecto “nulo”, “pequeño”, “moderado” y “grande” siempre que la certeza de la evidencia fuera al menos “baja” según la metodología GRADE. Caso contrario, se concluyó que el efecto es incierto y por ende no se determinó la magnitud de este.

Para el balance entre los efectos deseables e indeseables, la dirección de la recomendación estuvo en base a la magnitud de los potenciales beneficios y daños, considerando la certeza de evidencia para cada desenlace. La certeza global de la evidencia para esta recomendación estuvo en base a la certeza de evidencia para los desenlaces relevantes para tomar la decisión.

Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad

Para estimar la carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (GBD), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC – Perú). Adicionalmente, se realizó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con los términos para la población y carga de enfermedad (“*burden of disease*”, “*burden*”, “*DALY*”).

Para evaluar la necesidad clínica, se revisó el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y se consultaron guías de práctica clínica (GPC) para pacientes con esta condición, con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en el PNUME son consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes.

Para informar el impacto sobre la equidad en salud, se realizó una búsqueda de estudios en MEDLINE (a través de PubMed) hasta el 12 de junio del 2025 aplicando filtros para estudios locales o regionales.

Recursos necesarios (costos)

Se desarrolló un estudio de costo de enfermedad desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos. Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de 1 año, con estimación de costos *bottom-up* y enfoque epidemiológico de prevalencia.

Para el costo de los procedimientos médicos se aplicó la metodología estándar de costeo, la cual se encuentra en la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud".

Costo-efectividad

Para informar sobre la costo-efectividad, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), se consultó las páginas web de agencias regionales que realizan evaluaciones de tecnología sanitaria sanitarias (ETS) como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (EITS) de Colombia, la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y se elaboró una estrategia de

búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios económicos en un contexto local o regional publicados hasta el 12 de junio del 2025.

Elaboración de la recomendación

Se convocó a un Grupo de Trabajo conformado por representantes de la IPRESS solicitante, de la Red Oncológica Nacional (RON), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) SIS, de la IAFAS ESSALUD y de la IAFAS SALUDPOL. El equipo metodológico de CETS-INS presentó la evidencia para apoyar la evaluación de los diez criterios mencionados. La elección del juicio para cada criterio y para la recomendación fue mediante consenso y cuando esto no fue posible, mediante votaciones acorde a los mecanismos de solución de desacuerdos dispuestos en el documento vigente para el desarrollo de este tipo de ETS-EMC.

RESULTADOS

Pregunta clínica: La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente, **P:** Pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea, BCLC-C o avanzado. Child-Pugh clase A. **I:** cabozantinib como terapia sistémica subsecuente; **C:** observación; **O:** sobrevida global [mortalidad] (crítico), eventos adversos serios (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos grados 3 y 4 (importantes).

Necesidad clínica: Según la guía de práctica clínica de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) y la guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), se puede brindar ramucirumab como opción de tratamiento secuencial a sorafenib. Considerando que ramucirumab no se encuentra disponible en PNUME ni sus listas complementarias, el grupo de trabajo consideró, por unanimidad, que “**no existe alternativa**” disponible para la población de interés.

Efectos deseables e indeseables: La evidencia de soporte para la evaluación de la eficacia y seguridad de cabozantinib como terapia sistémica subsecuente, procede de un ensayo clínico aleatorizado fase III, multicéntrico y doble ciego (estudio CELESTIAL). El estudio proporcionó información para conocer los efectos en los desenlaces críticos de sobrevida global y eventos adversos serios. Por otro lado, los datos reportados para el desenlace de calidad de vida fueron en el contexto de una evaluación económica y expresado como utilidades promedio o QALY totales. Al momento, no se encontraron datos respecto a los efectos clínicos en la calidad de vida.

Respecto a los efectos deseables (beneficios) del uso de cabozantinib como terapia sistémica subsecuente en la sobrevida global, son inciertos ya que la certeza de la evidencia fue “muy

baja”. Esto debido a la detección de evidencia indirecta en los componentes de población e intervención de la pregunta PICO ajustada, e imprecisión de los resultados. Por lo tanto, el grupo de trabajo consideró por mayoría simple que los efectos deseables (beneficios) son **“incierto (no lo sé)”**.

Respecto a los efectos indeseables (daños) del uso de cabozantinib como terapia sistémica subsecuente, se reportó que el riesgo de eventos adversos serios en aquellos que recibieron la intervención fue 35% mayor en comparación a placebo, con una certeza de evidencia “baja” (RR:1.35, IC 95%: 1.12 a 1.64). En base a los umbrales de magnitud de efecto de IQWiG y la certeza de la evidencia, se consideró que el efecto indeseable de cabozantinib en los eventos adversos serios podría ser moderado. Por tanto, el grupo de trabajo consideró por mayoría simple que los efectos indeseables son **“moderados”**.

Certeza de la evidencia: Para valorar la certeza de la evidencia global se tomó en cuenta la menor certeza de la evidencia de los desenlaces críticos, por ende, la certeza de la evidencia global fue considerada **“muy baja”**.

Balance de efectos deseables e indeseables: Los efectos deseables (beneficios) fueron catalogados como “incierto (no lo sé)”, los efectos indeseables (daños) como “moderados”, y la certeza global de la evidencia como “muy baja”. En base a ello, el grupo de trabajo consideró, por mayoría simple, que el balance de los efectos es **“incierto (no lo sé)”**.

Nivel de innovación: Acorde al documento vigente para la evaluación de este tipo de ETS-EMC, una tecnología sanitaria se considera innovadora si demuestra una mejora clínicamente relevante en eficacia o seguridad respecto a la mejor alternativa disponible, respaldada por evidencia con un nivel de certeza al menos moderado. Debido a que la certeza de evidencia fue considerada “muy baja”, corresponde declarar que la tecnología sanitaria es “no innovadora”. En este sentido, el grupo de trabajo consideró por mayoría simple que cabozantinib como terapia sistémica subsecuente es una **“tecnología sanitaria no innovadora”**.

Equidad: No se identificaron estudios que evaluaran el impacto del uso de cabozantinib en la equidad en salud en la población de interés. Se consideraron posibles efectos diferenciales en poblaciones desfavorecidas o con características que probablemente se asocien con desventajas o desigualdades. No se llegó a un consenso entre los integrantes del grupo de trabajo y debido a que ninguna de las opciones tuvo votaciones mayoritarias, se decidió explicitar los dos juicios que expresan las posiciones de integrantes del grupo de trabajo: el impacto de cabozantinib en la equidad **“se desconoce (no lo sé)”** y está **“probablemente aumentada”**.

Recursos necesarios (costos): La diferencia de costos entre el uso de cabozantinib como terapia sistémica subsecuente y observación, tuvo una diferencia de S/. 138 136.75 por paciente por año. A partir del análisis de costos, los representantes del grupo de trabajo consideraron, por unanimidad, que la incorporación de cabozantinib como terapia sistémica subsecuente en comparación con observación produce **“costos extensos”**.

Costo-efectividad: No se incluyeron estudios que evaluaran la costo-efectividad del uso de cabozantinib como terapia sistémica subsecuente en la población de interés a nivel local o regional. Por ello, los representantes del grupo de trabajo consideraron por unanimidad que el juicio para este criterio fue **“ningún estudio incluido”**.

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN

En pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea, BCLC-C o avanzado, Child-Pugh clase A; no se recomienda el uso de cabozantinib como terapia sistémica subsecuente (**recomendación en contra basada en una certeza global de la evidencia “muy baja”**).

Comentarios: La recomendación formulada por los representantes del grupo de trabajo se realizó mediante votaciones ante la ausencia de consenso.

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables es incierto.	En pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea, BCLC-C o avanzado, Child-Pugh clase A; la magnitud de los beneficios de brindar cabozantinib como terapia sistémica subsecuente fue incierta y la magnitud de los daños de brindar cabozantinib como terapia sistémica subsecuente fue moderada. Considerando la certeza de evidencia, el grupo de trabajo consideró que el balance de efectos fue desconocido.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue determinada como “muy baja”.	Se tomó en cuenta que la certeza de la evidencia de los desenlaces críticos para la toma de decisión.
Tipo de desenlace evaluado	Los desenlaces críticos corresponden a desenlaces finales.	La recomendación fue emitida considerando los efectos de los desenlaces críticos se sobrevivió global y eventos adversos serios. Todos fueron desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido.	No se hallaron estudios de costo-efectividad válidos en el contexto local y regional.
Recomendación en contra del uso de la intervención basada en una certeza global de la evidencia “muy baja”.		

PALABRAS CLAVES: carcinoma hepatocelular avanzado, BCLC-C, adulto, cabozantinib, evaluación de la Tecnología Biomédica (DeCS)

I INTRODUCCIÓN

I.1 CUADRO CLÍNICO

El carcinoma hepatocelular es la forma más prevalente de cáncer hepático primario, representando cerca del 90% de todos los casos (1). La mayoría de los pacientes con carcinoma hepatocelular son diagnosticados en estadios avanzados debido a ausencia de síntomas, y expresan un desafío global significativo debido a su alta tasa de mortalidad (2). Las tasas de supervivencia a los 5 años se encuentran cerca del 19% para los estadios locoregionales y cerca del 2% para el carcinoma hepatocelular metastásico (3).

El carcinoma hepatocelular presenta un alto riesgo de metástasis. La diseminación hematogena ocurre por la vía linfática o por invasión directa resultando en metástasis intrahepática y extrahepática. Los lugares más comunes de metástasis extrahepática, según orden de frecuencia, son los pulmones (55%), nódulos linfáticos regionales (53%), hueso (28%), glándulas adrenales (11%), peritoneo (11%), y cerebro (2%). Clínicamente, la presencia de metástasis extrahepáticas representa un estadio avanzado con una mediana de supervivencia de 1 año. Generalmente, estos pacientes no son considerados para tratamiento curativo clínico ni quirúrgico, sino para manejo paliativo utilizando tratamientos locoregionales o sistémicos (4,5).

A nivel mundial, según el Observatorio de cáncer global (GLOBOCAN por sus siglas en inglés), para el 2022 (6), se estimó una tasa bruta de incidencia de 866 136, ubicándolo en el sexto lugar de los tipos de cáncer con mayor incidencia. Asimismo, la tasa de mortalidad bruta para el cáncer hepático en 2022 fue de 758 725, posicionándolo como la tercera mayor causa de muerte por cáncer a nivel mundial. En el año 2020, la relación entre la mortalidad y la incidencia del cáncer hepático resultó cercana a 1:1, graficando la alta mortalidad que representa a nivel global (7). Asimismo, según el estudio mundial de carga de enfermedad (GBD por sus siglas en inglés), para el 2021, se reportaron 149.29 años ajustados por discapacidad (AVAD) estandarizados por edad por cada 100 000 personas (8).

En el Perú, según el Observatorio de cáncer global (GLOBOCAN por sus siglas en inglés) en el 2022, la tasa de incidencia bruta fue de 2068 nuevos casos (6). Con respecto a la tasa de mortalidad bruta, esta fue 1809 muertes. Además, según el *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME por sus siglas en inglés), en 2021, la carga de enfermedad en el Perú atribuida al cáncer hepático fue de 59.15 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) por cada 100,000 personas, tras ajustar por edad. (8).

En relación con la clasificación del carcinoma hepatocelular de acuerdo con el pronóstico y asignación de tratamiento, el sistema de estadiaje del *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) es uno de los más usados (9). El algoritmo BCLC clasifica a los pacientes en 5 estadios clínicos: estadio muy temprano (BCLC-0), estadio temprano (BCLC-A), estadio intermedio (BCLC-B), estadio avanzado (BCLC-C) y estadio terminal (BCLC-D); de acuerdo con la carga tumoral, función hepática y estado físico del paciente. Es importante resaltar que, en la actualización del 2022, el sistema BCLC añade los parámetros de alfa feto proteína (AFP), puntaje de Child-Pugh, puntaje de Albumina-Bilirrubina (ALBI), modelo de enfermedad hepática terminal (MELD por sus siglas en inglés), con el fin de refinar la distribución de los pacientes en los diferentes estadios (10).

El estadio BCLC-C o avanzado incluye pacientes con carcinoma hepatocelular con invasión vascular o extensión extrahepática, los cuales presentan funcionabilidad física aceptable reflejado en un ECOG ≤ 2 y función hepática preservada. El tratamiento indicado para este estadio es la terapia sistémica con opciones disponibles de primera, segunda y tercera línea para pacientes que cumplen las características definidas en los registros de aprobación correspondientes (11,12).

El puntaje Child-Pugh se aplica como una herramienta pronóstica para pacientes con enfermedad hepática crónica, incluyendo pacientes con carcinoma hepatocelular. La herramienta presenta 5 parámetros clínicos y bioquímicos: grado de encefalopatía, ascitis, albúmina (g/dL), tiempo de protrombina o *International Normalized Ratio* (INR por sus siglas en inglés) y bilirrubina (mg/dL) (12). Cada uno de los componentes de la herramienta se evalúan individualmente de 0 a 3 puntos, siendo 3 puntos el más severo por componente. Los puntajes totales son luego divididos en 3 grados de severidad incrementada y pronóstico disminuido (A, B, C; siendo C el de peor pronóstico). Los pacientes con Child-Pugh clase A poseen un puntaje de 5 a 6, lo cual representa una categoría de bajo riesgo y buena función hepática, motivo por el cual los ensayos clínicos incluyen pacientes de esta clase con el fin de aislar el efecto del tratamiento antineoplásico de los efectos adversos hepáticos (14).

Hasta el 2020, sorafenib era la única opción efectiva de primera línea para pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado, para lo cual se propusieron tratamientos secuenciales basados en evidencia científica (8). En dicho sentido, los pacientes que transicionan a la segunda línea de tratamiento pueden optar por regorafenib si son tolerantes a sorafenib (9), utilizar cabozantinib irrespectivamente de su tolerancia a sorafenib (10), o decidir por ramucirumab si los niveles de AFP son mayores a 400 ng/dL pudiendo ser tolerantes o no a sorafenib (11).

La guía de práctica clínica del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN por sus siglas en inglés) para el carcinoma hepatocelular (18), explica que para la presentación clínica de enfermedad metastásica o extrahepática e irresecable se debe priorizar el tratamiento sistémico con terapias subsecuentes o cuidados paliativos. Dentro de las terapias sistémicas subsecuentes por progresión de enfermedad con sorafenib, se encuentran preferentemente cabozantinib o regorafenib.

Similarmente, la guía de práctica clínica de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (15) para el carcinoma hepatocelular recomienda tratamiento sistémico para el carcinoma hepatocelular avanzado (BCLC C) con buena función hepática. Dentro de las opciones de tratamiento sistémico de segunda línea para pacientes con tratamiento previo con sorafenib, se encuentran regorafenib, cabozantinib y ramucirumab; este último en pacientes con AFP ≥ 400 ng/mL).

Además, de acuerdo con la actualización de la guía de práctica clínica de la *American Society for Clinical Oncology* (ASCO) (20) acerca del carcinoma hepatocelular avanzado, se recomienda considerar, tras el uso de sorafenib o lenvatinib como tratamiento de primera línea, opciones de terapia sistémica como cabozantinib, regorafenib, ramucirumab (en pacientes con AFP ≥ 400 ng/mL), nivolumab en combinación con ipilimumab, o durvalumab.

En ese contexto, se recibió una solicitud para evaluar el uso de Cabozantinib como terapia subsecuente a la progresión de la enfermedad con sorafenib, alternativa mencionada en las guías internacionales en la población de interés. Actualmente, el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) no dispone de ningún otro fármaco para los pacientes con esta condición.

I.2 TECNOLOGÍA SANITARIA

El cabozantinib es un inhibidor oral de múltiples receptores tirosina quinasa implicados en el desarrollo tumoral, angiogénesis, remodelamiento óseo patológico, resistencia a medicamentos y progresión metastásica. Dentro de los principales objetivos de inhibición en el carcinoma hepatocelular, se encuentran el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR 2), receptor del factor de transición epitelial mesenquimal (MET), gen específico de arresto de crecimiento 6 (GAS 6) y AXL (21).

La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) aprobó en enero del 2019, el uso de cabozantinib (CABOMETYX®, Exelixis, Inc.) en pacientes con carcinoma hepatocelular quienes ha sido tratados previamente con sorafenib (22). Su aprobación fue basada en los resultados del ensayo clínico pivotal CELESTIAL (NCT01908426) (23).

La Agencia de Medicinas Europea (EMA por sus siglas en inglés) aprobó el uso de CABOMETYX® (cabozantinib como sustancia activa) en noviembre del 2018 como monoterapia para carcinoma hepatocelular en adultos que han sido tratados previamente con sorafenib (24). EMA señala al ensayo clínico aleatorizado CELESTIAL como estudio pivotal que muestra efectividad prolongando la sobrevivida del grupo de intervención comparado con placebo.

En el Perú, cabozantinib se comercializa bajo la denominación Dabatrox®, Bozatinix® y Exobozan®. Cuenta con nueve registros sanitarios vigentes por parte de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID): N°EE09485, N°EE09487, N°EE09512, N°EE13036, N°EE13037, N°EE13650, N°EE13651, N°EE13716, N°EE14155 (25). Según las fichas técnicas, cabozantinib está indicado como monoterapia para el tratamiento del carcinoma hepatocelular en adultos que han sido tratados previamente con sorafenib.

Respecto a la forma de administración y dosificación para carcinoma hepatocelular, según la DIGEMID, cabozantinib debe administrarse como monoterapia de 60 mg una vez al día por vía oral hasta que el paciente deje de beneficiarse clínicamente del tratamiento o hasta que se produzcan niveles de toxicidad inaceptables. Así mismo, se recomienda detener el tratamiento por lo menos 3 semanas antes de cualquier cirugía programada, incluyendo cirugías dentales. Adicionalmente, se recomienda no administrar el medicamento con comidas, y al menos 1 hora antes o 2 horas después de las comidas. Finalmente, se recomienda tragar las tabletas completamente sin masticarlas y no tomar dosis olvidadas dentro de las 12 horas de la siguiente dosis (26).

Tabla 1. Costo anual por paciente de cabozantinib en el Perú como monoterapia de primera línea para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales metastásico del tipo papilar.

Nombre de la tecnología sanitaria y presentación	Costo unitario (S/) *	Dosis recomendada	Cantidad anual por paciente	Costo estimado anual por paciente (S/)
Cabozantinib 60 mg	393.34	60 mg 1 vez al día	365	143,569.10

*Precios de operación reportado por las Unidades Ejecutoras en el Catálogo de Precios (CATPREC). Precio mínimo de los últimos 12 meses del 2024. DIGEMID-SIS.

I.3 JUSTIFICACIÓN DE LA EVALUACIÓN

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Regional de Enfermedades neoplásicas - IREN CENTRO mediante Oficio N° 0213-2025/GRJ/DIRESA/IREN-CENTRO/DG, en el marco del artículo 13, numeral 13.8 y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA (27).

II OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de cabozantinib como terapia sistémica subsecuente en pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea, BCLC-C o avanzado, Child-Pugh clase A.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de cabozantinib como terapia sistémica subsecuente en pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea, BCLC-C o avanzado, Child-Pugh clase A.

III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

III.1 FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA PICO

La pregunta PICO (**P**: población, **I**: intervención, **C**: comparador, **O**: *outcomes* o desenlaces) inicial formulada en la solicitud del Instituto Regional de Enfermedades neoplásicas - IREN CENTRO mediante Oficio N° 0213-2025/GRJ/DIRESA/IREN-CENTRO/DG se presenta en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Pregunta PICO inicial enviada por IREN-CENTRO:

Población	Pacientes adultos con carcinoma hepatocelular irresecable o avanzado que han sido tratados previamente con sorafenib, pudiendo haber recibido hasta dos terapias previas.
Intervención	Cabozantinib 60 mg/24 horas vía oral hasta 2 años de tratamiento o progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
Comparador	Mejor terapia de soporte disponible.
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de progresión de enfermedad • Supervivencia global • Calidad de vida • Perfil de seguridad • Tasa de respuesta objetiva

Una vez recibida la solicitud para el desarrollo de la ETS-EMC, se analizó la propuesta inicial de pregunta PICO para identificar posibles dudas o controversias. Posteriormente, el grupo metodológico realizó una revisión rápida de la literatura sobre el conjunto de desenlaces importantes (*core outcome set*) que pueden ser considerados para la toma de decisiones en pacientes con la presente condición, así como de estudios que informaran sobre las preferencias de los pacientes con carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable. Además, se evaluó si los desenlaces intermedios propuestos inicialmente calificaban como desenlaces subrogados válidos de un desenlace final.

Se contactó al familiar (hermano) de la paciente que motivó la solicitud, quien brindó su consentimiento informado para realizarle una entrevista vía telefónica, la cual se llevó a cabo el 20 de mayo de 2025. Producto de ello, se tomó conocimiento del fallecimiento del paciente y se continuó con la ETS-EMC.

La evidencia encontrada se presentó en una reunión técnica para ajustar la pregunta PICO con participación de médico especialista en oncología del Instituto Regional de Enfermedades neoplásicas - IREN CENTRO y el equipo metodológico del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) del Instituto Nacional de Salud (INS). En base a la revisión de la literatura sobre los desenlaces subrogados válidos, sobre las preferencias de los pacientes por los desenlaces clínicos y la experiencia de los especialistas clínicos, se elaboró la lista final de desenlaces para la presente ETS.

La pregunta PICO validada para la presente ETS-EMC se presenta en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Pregunta PICO validada para la ETS-EMC.

Población	Pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea, BCLC-C o avanzado*, Child-Pugh clase A**.
Intervención	Cabozatinib*** como terapia sistémica subsecuente.
Comparador	Observación****
Desenlaces	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Sobrevida global ● Calidad de vida ● Eventos adversos serios <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Eventos adversos grado 3 y 4

*Según el sistema de estadiaje Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) y sus definiciones de grupos pronósticos.

**Según la clasificación de Child-Turcotte-Pugh (CTP) y sus parámetros bioquímicos y clínicos.

***Según la ficha técnica EE13037 y EE09487: Cabozatinib está indicado como monoterapia para el tratamiento del carcinoma hepatocelular en adultos que han sido tratados previamente con sorafenib.

La dosis recomendada de cabozatinib es de 60 mg una vez al día. El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente deje de beneficiarse clínicamente del tratamiento o hasta que se produzcan niveles de toxicidad inaceptables.

****Incluye seguimiento clínico, imagenológico y/o laboratorial por especialista de forma periódica.

III.2 GRADUACIÓN DE LOS DESENLACES

Luego de definir la pregunta PICO, se estableció la graduación de los desenlaces de acuerdo con su importancia para la toma de decisiones, siguiendo los lineamientos propuestos por el grupo de trabajo GRADE (28). Este proceso se llevó a cabo a través de una reunión con el grupo de trabajo que participó en la validación de la pregunta PICO. Así, mediante un proceso de diálogo, los desenlaces se clasificaron en: desenlaces críticos, desenlaces importantes, y desenlaces de importancia limitada.

Para el caso de los potenciales desenlaces subrogados, se indicó que estos debían estar adecuadamente validados para ser considerados como tales, precisando además que los desenlaces intermedios no podían calificar como desenlaces críticos. Para ello, se presentó la mejor evidencia disponible respecto a la validez de los desenlaces subrogados. En ese sentido; no se encontró evidencia para “sobrevida libre de progresión” y “tasa de respuesta objetivo” que demuestre que estos desenlaces subrogados sean válidos como sustituto de sobrevida global (**Anexo 1a**) y por ello no se consideraron como desenlaces importantes.

Tabla 4. Gradación de los desenlaces según el enfoque GRADE.

Desenlace	Importancia
Sobrevida global	Crítico
Eventos adversos serios	Crítico
Calidad de vida	Crítico
Eventos adversos grados 3 y 4	Importante

IV METODOLOGÍA

IV.1 EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)

A. Métodos de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de cabozantinib como terapia sistémica subsecuente en pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea, BCLC-C o avanzado, Child-Pugh clase A; se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE y *The Cochrane Library*; que incluyó términos en lenguaje controlado y términos libres. Además, se realizó una búsqueda en el registro de ensayos clínicos de *ClinicalTrials.gov*. El periodo de búsqueda incluyó desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 23 de mayo del 2025.

Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1b**.

B. Criterios de elegibilidad

Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con o sin metaanálisis y ECAs que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación, de acuerdo con el Documento Técnico "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo" (28). Se incluyeron estudios en idioma inglés o español. No hubo restricciones por fecha de publicación. Se excluyeron resultados publicados como cartas al editor, revisiones narrativas, resúmenes de congresos u otros formatos de reporte breve.

C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un evaluador en la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>), y supervisado por otro evaluador. Se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados utilizando dicha plataforma electrónica. Seguidamente, se procedió a la selección de estudios considerando una fase inicial

de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase previa. Posteriormente, se extrajo la información de los estudios incluidos tal y como son provistos por los autores.

El flujograma de selección de la evidencia y los motivos de exclusión durante la fase de lectura a texto completo pueden ser consultados en los **Anexos 2 y 3** respectivamente. Asimismo, la síntesis de los datos se muestra más adelante en la sección correspondiente a “efectos deseables y efectos indeseables (eficacia y seguridad)”.

D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La valoración del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el presente informe fue realizada por un evaluador, empleando la herramienta metodológica *Risk of Bias 1.0 Tool* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane para la evaluación de ECA (29). La herramienta RoB 1.0 incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo. Por motivos de esta ETS-EMC y de acuerdo con el enfoque GRADE, se evaluó el riesgo de sesgo para cada uno de los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones.

E. Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones fue determinada por un evaluador siguiendo la metodología GRADE (30) y fue supervisado por un revisor metodológico. La certeza de la evidencia según esta metodología se basó en 6 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación. Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser “alta”, “moderada”, “baja” o “muy baja”.

Teniendo en cuenta si la evidencia para un desenlace proviene de un ECA, la valoración comienza con un nivel de certeza de evidencia alto, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no sean las limitaciones en estos cinco aspectos: 1) riesgo de sesgo, 2) inconsistencia, 3) evidencia indirecta, 4) imprecisión, y 5) sesgo de publicación. Por otro lado, si la evidencia para un desenlace proviene de estudios observacionales, la valoración comienza con un nivel de certeza de evidencia bajo, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no sean las limitaciones en los cinco aspectos mencionados previamente. Sin embargo, en caso

no se presenten limitaciones en dicha evaluación, la certeza de evidencia puede aumentar dependiendo de la valoración de los aspectos de 1) tamaño de efecto de gran magnitud, 2) gradiente dosis-respuesta y 3) efecto de los potenciales factores de confusión residual.

Elaboración de tablas de evidencia

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y los efectos por cada desenlace, se usó la tabla *Summary of Findings* (SoF) y el fraseo para comunicar la certeza de los resultados según lo propuesto por el grupo GRADE (31).

Luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos los desenlaces de interés, se asignó la certeza de evidencia global para la recomendación. Si la certeza de la evidencia fue la misma para todos los desenlaces, entonces dicha certeza fue la global para la recomendación. En contraste, si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace relevante determinó la certeza global de la evidencia. La interpretación de los niveles de certeza de evidencia tanto para los desenlaces como para la recomendación de la ETS-EMC y enunciados para comunicar los resultados se detallan en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Significado de los niveles de certeza de evidencia para los desenlaces y para la recomendación según la metodología GRADE.

Certeza de evidencia	Significado y fraseo
Certeza del resultado de un desenlace	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios. “Al dar la intervención en lugar del comparador, estamos seguros que ... ”
Moderada (⊕⊕⊕○)	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente. “Al dar la intervención en lugar del comparador, probablemente ... ”
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente. “Al dar la intervención en lugar del comparador, podría ser que ... ”
Muy baja (⊕○○○)	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios. “Al dar la intervención en lugar del comparador, la evidencia es muy incierta sobre ... ”

Certeza de evidencia	Significado y fraseo
Certeza global de una recomendación para ETS-EMC	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.
Muy baja (⊕○○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.

F. Evaluación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos tuvo en cuenta la magnitud relativa del efecto (sea de beneficio o daño) de los desenlaces críticos e importantes y su certeza de evidencia. La magnitud de los efectos se determinó en base a los umbrales clínicos establecidos por el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG, por sus siglas en alemán), la agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Alemania, los cuales corresponden a umbrales fijos establecidos previamente a la formulación de la recomendación con el fin de evitar cualquier influencia en las decisiones (32).

El tamaño del efecto fue cuantificado a través de medidas relativas como riesgo relativo (RR), Hazard Ratio (HR) o razón de tasa de incidencias (RTI), junto con el intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Se establecieron tres umbrales clínicos con el fin de diferenciar entre magnitudes de efecto “nulo”, “pequeño”, “moderado” y “grande” para un desenlace. Para ser incluido en alguna de estas categorías, el límite superior del intervalo de confianza debe ser menor que el umbral respectivo para alcanzar la categoría correspondiente. Cada umbral se definió en base a las características del desenlace a evaluar: si el desenlace es dicotómico, si es un desenlace numérico no reportado por pacientes y si es un desenlace numérico reportado por pacientes; además de la relevancia del desenlace a evaluar: si es un desenlace crítico o un desenlace importante; y, por último, el nivel de certeza de evidencia (“muy baja”, “baja”, “moderada” y “alta”). En caso la certeza de la evidencia para un desenlace fue “muy baja”, no se determinó la magnitud del efecto debido a que los resultados son muy inciertos y se categorizó como una magnitud de efecto “no cuantificable”.

De acuerdo con las tres características de los desenlaces se ha establecido diferentes umbrales a considerar para cuantificar la magnitud de efecto, para mayor detalle de los umbrales fijos establecidos por IQWiG puede ver el **Anexo 1c**.

IV.2 VALOR O IMPORTANCIA RELATIVA DE LOS DESENLACES POR PARTE DE LA POBLACIÓN DEL INTERÉS

Para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta PICO guardan relación con los valores y preferencias de los pacientes; así como, la graduación de dichos desenlaces, se identificó la evidencia científica disponible respecto al valor o importancia relativa que la población de interés otorga a los desenlaces considerados, para lo cual se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed). La fecha de búsqueda fue el 12 de junio del 2025. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1d**. Se seleccionaron aquellos estudios que presentaron información cualitativa o cuantitativa sobre el valor que le asignan los pacientes (población de la PICO) a los desenlaces de interés. Se seleccionaron RS o estudios primarios en inglés o español, sin restricciones por fecha de publicación.

IV.3 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Para la estimación de los recursos necesarios para la incorporación de cabozantinib como terapia sistémica subsecuente en pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea, BCLC-C o avanzado, Child-Pugh clase A; se desarrolló un estudio de costo de enfermedad (COI) desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos (**Figura 1**). Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de 1 año, con estimación de costos *bottom-up* y enfoque epidemiológico de prevalencia. No se aplicaron los índices inflacionarios ni la tasa de descuento, tampoco se aplicó un análisis de sensibilidad. Para ello, se realizaron los siguientes pasos:

- **Paso 1:** Se conceptualizó los diferentes estados de la enfermedad de la población de la PICO definida mediante la revisión de las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el Ministerio de Salud (MINSA) e Instituto Regional de Enfermedades neoplásicas - IREN CENTRO, u otra institución que solicite la ETS y se complementó con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema. Por último, se discutió con el experto que solicitó la ETS sobre el mapa conceptual del modelo enfermedad con la finalidad de afinarlo y validarlo.
- **Paso 2:** Se procedió a revisar las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA, INEN u otra institución que solicitó la ETS con la finalidad de obtener los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el

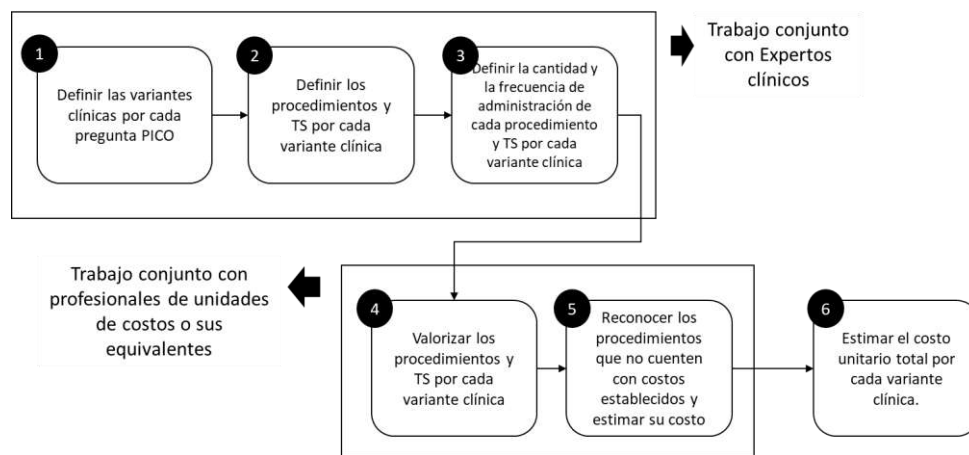
diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. Por último, se complementó con el experto que solicitó la ETS sobre los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.

- **Paso 3:** En este paso juntamente con el experto que solicitó la ETS se definieron las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.
- **Paso 4:** Se procedió a valorizar cada procedimiento clínico, insumo o medicamento que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. En primer término, se realizó una revisión de los costos de fuentes públicas oficiales (MINSa, SIS, u otro), seguido de los costos de la IPRESS u organización que solicitó la ETS. Si de acuerdo con el modelo de enfermedad existe una prestación no costada por la fuente principal consultada se procederá a utilizar el costo de otra fuente oficial pública según su disponibilidad.
- **Paso 5:** Si en caso el procedimiento médico, insumo o medicamento no se encuentre costado se procedió a costearlo de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud", y los precios de mercado.
- **Paso 6:** En este paso se estimó el producto de los costes unitarios, las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos. Así como la adición de todos los productos de la valoración de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos, con la finalidad de obtener el valor estimado del costo unitario total por cada variante clínica.

La recolección de datos para el COI se realizó en cada una de las reuniones planificadas con los expertos clínicos u otro profesional de la organización que ha solicitado la ETS. También, se procedió a recolectar información de fuentes secundarias de páginas oficiales de MINSa, SIS-FISSAL, ESSALUD, FFAA, PNP u otro.

Para el procesamiento y análisis de datos, se elaboró el modelo de enfermedad en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel. Cada estado de enfermedad se presentó en una hoja cálculo del programa Microsoft Excel conteniendo las prestaciones, la cantidad consumida, el costo unitario, el costo subtotal y el costo total por cada estado de enfermedad. Para el análisis de datos se presentaron las características del modelo de enfermedad un modelo gráfico y para los costos de enfermedad de cada una de las variantes comparativamente entre la tecnología de intervención y el comparador.

Figura 1. Metodología de estimación de costos de enfermedad para la Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de Alto Costo.



IV.4 COSTO-EFECTIVIDAD

Para informar sobre los resultados de evaluaciones de costo-efectividad a nivel local (Perú) del uso de cabozantinib como terapia sistémica subsecuente en pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea, BCLC-C o avanzado, Child-Pugh clase A; se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la DIGEMID.

Además, se consultó en las páginas web de agencias regionales que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA).

Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios de costo-efectividad de cabozantinib como terapia sistémica subsecuente en pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea, BCLC-C o avanzado, Child-Pugh clase A. La fecha de búsqueda fue el 12 de junio del 2025, se utilizaron términos relacionados a la intervención, población, costo-efectividad y filtros para estudios a nivel latinoamericano. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1e**. Se seleccionaron aquellos estudios que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación.

IV.5 EVIDENCIA SOBRE CARGA DE ENFERMEDAD, NECESIDAD CLÍNICA Y EQUIDAD

Para la obtención de la evidencia respecto al criterio de Carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (GBD) (33), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC – Perú) (34). Adicionalmente, se realizó una búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con los términos para la población y carga de enfermedad (“*burden of disease*”, “*burden*”, “*DALY*”).

Para la evaluación de la necesidad clínica de cabozantinib como terapia sistémica subsecuente en pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea, BCLC-C o avanzado, Child-Pugh clase A; se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial 633-2023-MINSA y la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Asimismo, se consultaron sobre los tratamientos recomendados por guías de práctica clínica (GPC) internacionales como la de *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, versión 3) del 2025 (35), *European Society for Medical Oncology* (ESMO) del 2024 (36), *American Society of Clinical Oncologists* (ASCO) del 2025 (37), GPC nacionales elaborados por el IETSI-ESSALUD (38); con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en PNUME eran consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes con esta condición.

Para informar el impacto en la equidad en salud de cabozantinib como terapia sistémica subsecuente en pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea, BCLC-C o avanzado, Child-Pugh clase A; se realizó una búsqueda de estudios sobre equidad en PubMed considerando los términos para la población objetivo, la intervención y equidad, aplicando filtros para estudios locales o regionales. La fecha de búsqueda fue el 12 de junio del 2025. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1f**.

V RESULTADOS

V.1 CARGA DE ENFERMEDAD

La información identificada para este criterio está incluida en la introducción de este informe sección I.1. Cuadro clínico.

V.2 NECESIDAD CLÍNICA

La Guía de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés) (35), la guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés) (36) y la guía de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO por sus siglas en inglés) (37) brindan recomendaciones terapéuticas para pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado quienes han progresado a sorafenib como primera línea. Siendo cabozantinib, un inhibidor de los receptores tirosina quinasa; regorafenib; y ramucirumab considerados como opciones de tratamiento secuenciales a sorafenib.

Por otro lado, se revisó la guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con carcinoma hepatocelular en el Seguro Social del Perú (EsSalud) (39); sin embargo, dicha guía no aborda el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado o estadio BCLC-C.

En base a lo anterior y después de verificar si las alternativas de tratamiento se encontraban en el PNUME o listas complementarias a la fecha de la elaboración del presente informe, ninguna de las terapias recomendadas se encontraba disponibles en estos listados.

Considerando la información previa y teniendo en cuenta el comparador de la pregunta PICO, se llevó a cabo una ronda de votación para el criterio de necesidad clínica. Los representantes del grupo de trabajo valoraron, por unanimidad, este criterio como **“no existe alternativa” (necesidad no cubierta)**.

V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

Se identificaron 851 estudios procedentes de 3 bases de datos, y 19 estudios de la plataforma del *clinicaltrials.gov*, de los cuales 16 estudios fueron seleccionados para su evaluación a texto completo. Posterior a la evaluación por texto completo, se incluyeron dos estudios que correspondían con los componentes de la pregunta PICO y brindaban información para el cuerpo de evidencia de la ETS-EMC: ECA fase III CELESTIAL (23) y el reporte del *clinicaltrials.gov* correspondiente al ECA mencionado

(40). Para ver a detalle el flujo de la selección de estudios y las razones de exclusión de estos, consultar los **Anexos 2 y 3**.

Freemantle et al. (40) desarrollaron un estudio para evaluar resultados en la calidad de vida a partir del ensayo clínico CELESTIAL. Sin embargo, el estudio reporta los resultados en la calidad de vida en el contexto de un análisis económico, presentando valores agregados como utilidades promedio o QALYs totales y no como puntajes obtenidos mediante instrumentos para valorar la calidad de vida. Los autores no reportaron diferencias de medias ni intervalos de confianza para evaluar el efecto de la tecnología sanitaria en la calidad de vida. En adición, tampoco reportaron puntajes basales, puntajes finales, ni desviaciones estándar para la intervención ni comparador a partir de las cuales se podría una estimación de la diferencia de medias ni intervalos de confianza al 95%. Por este motivo, los datos reportados por los autores no permitieron conocer los efectos clínicos en la calidad de vida con el uso de cabozatinib.

A continuación, se explicitan los motivos de exclusión de los estudios más relevantes revisados a texto completo. Los *network* metaanálisis de ensayos clínicos fase III desarrollados por Dongxu Wang et al. (41) y Fenping Lu et al. (42) fueron excluidos debido a que no evaluaban la intervención de interés, pese a que la población sí correspondía a la PICO ajustada. Las revisiones sistemáticas como las desarrolladas por Di Wu et al. (43) y Fulgenzi et al. (44) fueron excluidas fundamentalmente porque incluían a una población diferente (pacientes con carcinoma hepatocelular avanzando en terapias de primera y segunda línea).

B. Características de los estudios identificados

ECA fase III (Abou-Alfa et al.) (NCT01908426) (23)

Es un ensayo clínico aleatorizado de fase III, doble ciego, multicéntrico realizado en 95 centros en 19 países, cuyo objetivo fue evaluar cabozantinib en comparación con placebo en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado tratados previamente con sorafenib.

El periodo de reclutamiento fue desde setiembre del 2013 hasta setiembre del 2017. Se incluyeron pacientes de 18 años o más con diagnóstico histológico o citológico de carcinoma hepatocelular no elegible a tratamiento curativo, con función renal Child-Pugh clase A (bilirrubina total \leq 2mg/dL, albúmina sérica \geq 2.8g/dL), aquellos que recibieron tratamiento previo con sorafenib y tuvieron progresión de enfermedad después de al menos una terapia sistémica para carcinoma hepatocelular, pudiendo recibir hasta dos terapias previas sistémicas, aquellos con puntaje ECOG de 0 o 1 (de una escala de 5 puntos, con número altos reflejando mayor discapacidad), medidas

hematológicas adecuadas y adecuada función renal, y aquellos pacientes con infección de hepatitis B activa deben estar recibiendo terapia antiviral por el sistema de salud local.

Dentro de los principales criterios de exclusión se encontraron pacientes que han recibido más de dos terapias sistémicas previas para carcinoma hepatocelular avanzado siendo permitidas terapias adyuvantes o local, aquellos con diagnóstico de carcinoma fibrolamellar o colangiocarcinoma hepatocelular mixto, aquellos que recibieron cualquier tipo de agente anticancerígeno (incluyendo cabozantinib) dentro de las dos semanas previas a la aleatorización, aquellos que recibieron radioterapia dentro de las 4 semanas o tratamiento radionucleótido dentro de las 6 semanas previas a la aleatorización, y aquellos que se sometieron a cirugía mayor dentro de los 2 meses previos a aleatorización.

La aleatorización se realizó en relación de 2 a 1, teniendo el grupo de intervención (n=470) el doble en participantes que el grupo comparador (n=237). Adicionalmente, la aleatorización fue estratificada de acuerdo con el factor etiológico (virus de hepatitis B y/o virus de hepatitis C), región geográfica (Asia u otras), y evidencia de extensión extrahepática y/o invasión macrovascular.

Los pacientes en el grupo de intervención recibieron cabozantinib 60 mg 1 vez al día vía oral por 3.8 meses (mediana de duración de tratamiento). El grupo comparador, recibió placebo (tabletas similares a cabozantinib) 1 vez al día vía oral por 2 meses (media de duración del placebo).

Para el primer análisis interino la fecha de corte fue junio del 2016, donde se obtuvieron 321 muertes, lo que represento 52% de las muertes planeadas en el protocolo para el análisis final (621 eventos). Para este punto, el Hazard ratio de mortalidad observado fue de 0.71 con valor p de 0.0041, el cual no cruzo el límite de detención del estudio para el primer análisis interino (p=0.0037).

Para el segundo análisis interino la fecha de corte fue en junio del 2017, donde reportaron 484 muertes, representando 78% del total de eventos esperados para el análisis final (621 eventos o muertes). En el segundo análisis interino obtuvo un Hazard ratio de mortalidad de 0.76 con un valor p= 0.005, superando el p valor preespecificado en el protocolo como límite de detención del ensayo (p=0.02).

Tabla 6. Características de los estudios incluidos.

	Estudio Abou-Alfa et al. (23)	
Registro	NCT01908426	
Diseño / fase	Ensayo Clínico Aleatorizado / Fase III	
Lugar / periodo de enrolamiento	<p>Multicéntrico: 95 centros en 19 países.</p> <p>El reclutamiento de los pacientes inició en setiembre del 2013 hasta setiembre del 2017. Se aleatorizaron 707 participantes.</p>	
Participantes	<p>Grupo CABOZANTINIB (n= 470):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad: 64 [22-86] años • Sexo: <ul style="list-style-type: none"> • Masculino: 379 (81%) • Femenino: 91 (19%) • Región geográfica: <ul style="list-style-type: none"> • Asia: 116 (25%) • Europa: 231 (49%) • Estados Unidos y Canadá: 108 (23%) • Australia y Nueva Zelanda: 15 (3%) • Puntaje ECOG: <ul style="list-style-type: none"> • 0: 245 (52%) • 1: 224 (48%) • 2: 1 (<1%) • Clase Child-Pugh: <ul style="list-style-type: none"> • A: 462 (98%) • B: 7 (1%) • Estadio BCLC: <ul style="list-style-type: none"> • B (intermedio): 42 (9%) • C (avanzado): 427 (91%) • Extensión extrahepática: 369 (79%) • Invasión macrovascular: 129 (27%) • Extensión extrahepática, invasión macrovascular o ambos: 398 (85%) • Número de terapias sistémicas previas para carcinoma hepatocelular: <ul style="list-style-type: none"> • 0: 3 (1%) • 1: 335 (71%) • 2: 130 (28%) • ≥ 3: 2 (<1%) 	<p>Grupo PLACEBO (n= 237):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad: 64 [24-86] años • Sexo: <ul style="list-style-type: none"> • Masculino: 202 (85%) • Femenino: 35 (15%) • Región geográfica: <ul style="list-style-type: none"> • Asia: 59 (25%) • Europa: 108 (46%) • Estados Unidos y Canadá: 59 (25%) • Australia y Nueva Zelanda: 11(5%) • Puntaje ECOG: <ul style="list-style-type: none"> • 0: 131 (55%) • 1: 106 (45%) • 2: 0 • Clase Child-Pugh: <ul style="list-style-type: none"> • A: 235 (99%) • B: 2 (1%) • Estadio BCLC: <ul style="list-style-type: none"> • B (intermedio): 23 (10%) • C (avanzado): 214 (90%) • Extensión extrahepática: 182 (77%) • Invasión macrovascular: 81 (34%) • Extensión extrahepática, invasión macrovascular o ambos: 200 (84%) • Número de terapias sistémicas previas para carcinoma hepatocelular: <ul style="list-style-type: none"> • 0: 0 • 1: 174 (73%) • 2: 62 (26%) • ≥ 3: 1 (<1%)
Intervención	Cabozantinib 60 mg 1 vez al día vía oral.	
Comparador	Placebo (tabletas similares a Cabozantinib) 1 vez al día vía oral.	
Desenlaces reportados	<p>Desenlaces primarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global <p>Desenlaces secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tasa respuesta objetivo por <i>RECIST 1.1</i> • Sobrevida libre de progresión por <i>RECIST 1.1</i> <p>Desenlaces adicionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seguridad y tolerabilidad 	

	Estudio Abou-Alfa et al. (23)
	<ul style="list-style-type: none"> • Farmacocinética • Relación de la línea base y los cambios en biomarcadores con tratamiento y/o desenlace clínico. • Calidad de vida relacionada a la salud evaluada con el instrumento cuestionario <i>EuroQol Health (EQ-5D-5L)</i>.
Financiamiento	Exelixis

Abreviaturas empleadas: **ECOG:** *Eastern Cooperative Oncology Group*, **RECIST:** *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*

C. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

El ensayo clínico NCT01908426 es un ensayo clínico aleatorizado, fase III, doble ciego que evalúa cabozantinib en comparación con placebo en pacientes con carcinoma hepatocelular tratados previamente (23). Para la presente ETS-EMC se tomó en cuenta los resultados de mayor periodo de seguimiento del ensayo clínico con datos publicados hasta la actualidad de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. Adicionalmente, en el **Anexo 4.1.** se puede encontrar los resultados de la evaluación de riesgo de sesgo mediante RoB 1.0.

Para el desenlace de sobrevida global, la certeza de la evidencia fue “muy baja”. Se decidió disminuir dos niveles de certeza por evidencia indirecta. En relación con la población del estudio, se incluyeron pacientes en estadio B (9-10%) según el *Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)*, los cuales poseen un mejor pronóstico y respuesta al tratamiento con respecto al estadio BCLC-C. Adicionalmente, el estudio no presenta un análisis por subgrupo por los estadios BCLC-B y C, por lo cual no se conoce si hubo o no diferencias entre ambos grupos. Debido a que el desenlace de sobrevida global refleja el curso clínico total del paciente, la inclusión de pacientes en estadio BCLC B podría haber influido en una mayor sobrevida o menor progresión de la enfermedad, lo que podría sesgar la estimación del efecto hacia una aparente mejoría que no representaría con precisión la población definida en la pregunta PICO. Con respecto a la intervención, se utilizaron terapias subsecuentes por la progresión o toxicidad inaceptable a cabozantinib tanto en el grupo de intervención (26%) y comparador (33%). En dicho sentido, el efecto observado en la sobrevida global no reflejaría solo el efecto del cabozantinib en comparación con placebo, sino también de los tratamientos subsecuentes. Esto último genera confusión en la evaluación del desenlace debido a que son tratamientos de segunda y/o tercera línea no controlados. Por otro lado, se decidió disminuir un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, debido a que el intervalo de confianza cruza el umbral de relevancia clínica 0.85 preestablecido en los criterios de IQWiG.

Para el desenlace de calidad de vida, no se encontraron información proveniente de estudios, cuyos datos sean de utilidad para ser considerados como cuerpo de evidencia.

Para el desenlace de eventos adversos serios, la certeza de la evidencia fue “baja”. Se decidió disminuir un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo. Los eventos adversos serios no fueron planteados en el protocolo del ensayo como desenlaces primarios ni secundarios; como resultado, no tuvieron análisis estadístico formal planeado por lo que algunos resultados pudieron presentarse de manera selectiva. Se consideró que ello introduce un riesgo de sesgo de notificación, lo cual limita la confiabilidad de los resultados del desenlace. Adicionalmente, se decide disminuir un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, debido a que el intervalo de confianza cruza un umbral de relevancia clínica de 0.75 preestablecido en los criterios de IQWiG.

Para el desenlace de eventos adversos grado 3 y 4, la certeza de la evidencia fue “moderada”. Se decidió disminuir un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo. Los eventos adversos grados 3 y 4, no fueron desenlaces planificados en el protocolo como primarios ni secundarios, y no presentaron un análisis estadístico formal por lo que algunos resultados pudieron presentarse de manera selectiva. Se consideró que ello introduce un riesgo de sesgo de notificación, lo cual limita la confiabilidad en los resultados presentados para el desenlace.

D. Principales resultados

A continuación, se describen los resultados de eficacia y seguridad del ensayo clínico. Se tomó en cuenta los resultados del mayor periodo de seguimiento con datos publicados a la actualidad de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. El equipo metodológico utilizó el software STATA versión 18 para realizar los cálculos necesarios. Se utilizó el programa online GRADEpro para los cálculos de diferencia absoluta.

1. Sobrevida global

Para el reporte de este desenlace se tomó en cuenta el análisis del subgrupo que solamente recibió sorafenib como terapia previa, reportado en el estudio de Abou-Alfa et al. (23). Con un seguimiento de hasta 45 meses, en el grupo que recibió cabozantinib fallecieron 66.6% (223/335), mientras que en el grupo que recibió placebo fallecieron 69.5% (121/174); HR: 0.74 [IC 95%: 0.59 a 0.92]. Se reportó que la diferencia de riesgo absoluto entre los grupos de estudio fue de menos 11.0% [IC 95%: -19.1% a -3%].

La certeza de la evidencia para el desenlace de sobrevida global es “muy baja”. Es decir, el efecto en la mortalidad al brindar cabozantinib en lugar de placebo en pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea, BCLC C o avanzado, Child-Pugh clase A; es muy incierto.

2. **Calidad de vida:**

Se encontró el estudio de Freemantle et al. que realiza una evaluación de calidad de vida en pacientes con carcinoma hepatocelular del ensayo CELESTIAL. El estudio proporcionó información para conocer los efectos en los desenlaces críticos de sobrevida global y eventos adversos serios. Por otro lado, los datos reportados para el desenlace de calidad de vida fueron en el contexto de una evaluación económica y expresado como utilidades promedio o QALY totales. Al momento, no se encontraron datos respecto a los efectos clínicos en la calidad de vida.

3. **Eventos adversos serios:**

Para este desenlace, se tomó en cuenta los datos reportados en el portal *clinicaltrials.gov* (45), en los que presentan los eventos adversos para los grupos de intervención y comparación, con medianas de duración de tratamiento de 3.8 meses y 2 meses, respectivamente. En adición, estos resultados no fueron reportados por subgrupos sino para el grupo total de pacientes.

La incidencia de eventos adversos serios fue de 49.68% (232/467), en el grupo de intervención y 36.71% (87/237) en el grupo de comparación. El equipo metodológico de la presente ETS-EMC estimó el riesgo relativo (RR) para obtener las diferencias absolutas entre ambos grupos de estudio. Se obtuvo un RR: 1.35, [IC 95%: 1.12 a 1.64]. La diferencia de riesgos absolutos de los eventos adversos serios fue de más 12.8% [IC 95%: +4.4% a +23.5%].

La certeza de evidencia para el desenlace de eventos adversos serios es “baja”. Es decir, podría ser que el riesgo de eventos adversos serios al brindar cabozantinib sea 35% mayor en comparación a placebo en la población estudiada.

4. Eventos adversos grados 3 y 4:

Para este desenlace, se tomó en cuenta los datos reportados por Abou-Alfa et al. (23), en los que detallan los eventos adversos grados 3 y 4 para los grupos de intervención y comparación. Las medianas de duración de tratamiento fueron de 3.8 meses en el grupo de cabozantinib y 2 meses en el grupo de comparación. En adición, estos resultados no fueron reportados por subgrupos sino para el grupo total de pacientes.

La incidencia de eventos adversos grados 3 y 4 fue de 67.7% (316/467), en el grupo de intervención y 36.3% (86/237) en el grupo de comparación. El equipo metodológico de la presente ETS-EMC estimó el riesgo relativo (RR) para obtener las diferencias absolutas entre ambos grupos de estudio. Se obtuvo un RR: 1.86 [IC 95%: 1.56 a 2.23]. La diferencia de riesgos absolutos de los eventos adversos grados 3 y 4 fue de más 31.2% [IC 95%: +20.3% a +44.6%].

La certeza de evidencia para el desenlace de eventos adversos serios es “moderada”. Es decir, probablemente el riesgo de tener eventos adversos grados 3 y 4 al brindar cabozantinib sea 86% mayor en comparación a placebo en la población estudiada.

E. Tabla de resumen de evidencia (SoF) de GRADE

Población: Pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea. BCLC C o avanzado. Child Pugh A. Intervención: Cabozantinib como terapia sistémica subsecuente. Comparador: Observación Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Sobrevida global:</i> Abou-Alfa et al. 2018 y clinicaltrial.gov. • <i>Calidad de vida:</i> No se encontró evidencia clínica.. • <i>Eventos adversos serios:</i> Abou-Alfa et al. 2018 y clinicaltrial.gov. • <i>Eventos adversos grado 3 y 4:</i> Abou-Alfa et al. 2018. 								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: Cabozantinib	Comparación: Observación	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación
Sobrevida global (seguimiento hasta 45 meses)	CRITICO	1 ECA (n=509)	n= 335 Incidencia de mortalidad: 223/335 (66.6%) Porcentaje de sobrevida: 112/335 (33.4%)	n=174 Incidencia de mortalidad: 121/174 (69.5%) Porcentaje de sobrevida: 53/174 (30.5%)	HR: 0.74 (0.59 a 0.92)	110 menos por 1000 (de 191 menos a 30 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Lo más probable es que el efecto estimado en el estudio difiera sustancialmente del estimado real. Por ello, en pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea (BCLC C o avanzado y Child Pugh clase A), la evidencia es muy incierta sobre el efecto de cabozantinib como terapia sistémica subsecuente en la sobrevida global.
Calidad de vida	No se incluyó ningún estudio.							
Eventos adversos serios	CRITICO	1 ECA (n=704)	n=467 Mediana de duración del tratamiento: 3.8 meses 232/467 (49.68%)	n=237 Mediana de duración del tratamiento: 2 meses 87/237 (36.71%)	RR:1.35* (1.12 a 1.64)	128 más por 1000 (de 44 más a 235 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{c,d}	Es posible que el efecto estimado en el estudio se aproxime al estimado real, pero es probablemente que sea sustancialmente diferente. Por ello, en pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea (BCLC C o avanzado y Child Pugh clase A), comparado con observación, cabozantinib como terapia sistémica subsecuente podría producir un aumento estadísticamente significativo en los eventos adversos serios.

Eventos adversos grados 3 y 4	IMPORTANT E	1 ECA (n=704)	n=467 Mediana de duración del tratamiento: 3.8 meses 316/467 (67.7%)	n=237 Mediana de duración del tratamiento: 2 meses 86/237 (36.3%)	RR:1.86* (1.56 a 2.23)	312 más por 1000 (de 203 más a 446 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO°	Lo más probable es que el efecto estimado en el estudio se aproxime al estimado real. Por ello, en pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea (BCLC C o avanzado y Child Pugh clase A), comparado con observación, cabozantinib como terapia sistémica subsecuente podría producir un aumento estadísticamente significativo en los eventos adversos grados 3 y 4.
-------------------------------	-------------	---------------	--	---	----------------------------------	---	-------------------	--

* Medidas de efecto calculadas por el equipo metodológico.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se decide disminuir dos niveles de certeza por evidencia indirecta. Con respecto a la población del estudio, se incluyeron pacientes en estadio B (9-10%) del Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), los cuales tienen un mejor pronóstico y mejor respuesta al tratamiento con respecto al estadio C. El estudio no presenta análisis de subgrupo para los estadios BCLC B y C, por lo cual no se conoce si hubo o no diferencias entre ambos grupos. Con respecto a la intervención, se utilizaron terapias subsecuentes por la progresión o toxicidad inaceptable a cabozantinib tanto en el grupo de intervención (26%) y comparador (33%), por lo cual, el efecto observado en sobrevida global no reflejaría solo el efecto del cabozantinib vs placebo, sino también de tratamientos subsecuentes (lo cual genera confusión por tratamiento de segunda/tercera línea no controlado).
- Se decide disminuir un nivel de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza cruza el umbral de relevancia clínica 0.85.
- Se decide disminuir un nivel de evidencia por riesgo de sesgo. Los desenlaces de seguridad no fueron desenlaces primarios ni secundarios, ni tuvieron análisis estadístico formal por lo que algunos resultados pudieron presentarse de manera selectiva. Esto introduce un alto riesgo de sesgo de notificación, lo cual limita la confiabilidad en el resultado.
- Se decide disminuir un nivel de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza cruza el umbral de relevancia 0.75.

V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

Entre los diferentes desenlaces críticos, la certeza de evidencia para sobrevida global fue “muy baja”, y en eventos adversos severos fue “baja”. Según el Documento Técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de alto costo”, cuando la certeza de evidencia difiere entre los diferentes desenlaces, la menor certeza de evidencia para cualquier desenlace relevante determina la certeza global. Consecuentemente, la certeza global de la evidencia fue considerada “muy baja”.

V.5 BALANCE DE EFECTOS

A. Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés.

No se identificaron estudios para establecer la priorización de desenlaces considerados en la presente ETS-EMC.

B. Determinación de los umbrales

Los juicios sobre la magnitud de los efectos se basaron en los umbrales propuestos por la metodología del *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG, por sus siglas en alemán) (29).

Los umbrales de relevancia clínica propuesto por la metodología IQWiG son los siguiente:

- Para desenlaces dicotómicos

Magnitud del ratio	Tipo de desenlace con certeza al menos baja		
	Mortalidad	Otros Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Grande	0.85	0.75 y riesgo $\geq 5\%$	No aplica
Moderada	0.95	0.90	0.80
Pequeña	1.00	1.00	0.90
Nula (Sin diferencia)	Sin diferencia estadística		<0.90

C. Magnitud de los efectos deseables e indeseables de la tecnología sanitaria y valoración del balance de efectos.

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables y la valorización del balance de efectos de cabozantinib como terapia sistémica subsecuente en pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irreseccable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea, BCLC-C o avanzado, Child-Pugh clase A; se llevó a cabo una reunión de diálogo deliberativo el día 19 de junio del 2025 (en adelante Reunión de Deliberación). En dicha reunión participó el equipo metodológico del CETS-INS y el Grupo de Trabajo conformado por representantes del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas (IREN CENTRO), Dirección de Prevención y Control del cáncer (DPCAN), la Red Oncológica Nacional (RON), la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) EsSalud, IAFAS SIS, IAFAS SALUDPOL, quienes formularon una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria.

Teniendo en cuenta el estudio de Abou-Alfa et al. (23) sobre la eficacia y seguridad de cabozantinib, junto a los umbrales clínicos previamente definidos (ver **Anexo 1c**) y a la certeza de la evidencia para cada desenlace se obtuvo las magnitudes de efecto para cada desenlace crítico (ver **Tabla 7**).

Tabla 7. Determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Efecto relativo (IC95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos
Sobrevida global (seguimiento hasta 45 meses) [CRITICO]	HR: 0.74 (0.59 a 0.92) Muy baja ⊕○○○	Certeza de evidencia muy baja . Magnitud de efecto no cuantificable .
Calidad de vida [CRITICO]	No se encontró evidencia para este desenlace.	
Eventos adversos serios (Mediana de duración de tratamiento: 3.8 meses en el grupo de intervención y 2 meses en el grupo de comparación) [CRITICO]	RR: 1.35 (1.12 a 1.64) Baja ⊕⊕○○	Certeza de evidencia baja . Magnitud de efectos moderado .

1. Magnitud de los efectos deseables (beneficios):

Se encontró que los efectos deseables (beneficios) del uso de cabozantinib en la sobrevida global son inciertos, ya que la certeza de la evidencia fue “muy baja”. Los integrantes del grupo de trabajo emitieron sus votos en dos rondas de votación, ya que en la primera ronda ninguno de los juicios alcanzó al menos el 70% de votos. Finalmente, en la segunda ronda de votación, se decidió por mayoría simple que los efectos deseables (beneficios) sean “**no lo sé**”.

Cabe señalar que los representantes de RON e IPRESS solicitante, emitieron el juicio de “moderado”, debido a que el estudio presenta una sobrevida global a favor de la intervención y que no existen muchas posibilidades de tratamiento de segunda línea para la población evaluada en nuestro medio. Asimismo, el representante de IAFAS ESSALUD emitió el juicio de “pequeño”, debido a que el estudio presentado reporta efectos deseables, pero estos no son óptimos.

2. Magnitud de los efectos indeseables (daños):

Se evidenció un mayor número de eventos adversos serios en el grupo que recibió cabozantinib, en relación con el grupo de comparación, con una certeza de la evidencia “baja”. Por tanto, teniendo en cuenta la magnitud del efecto “**moderado**”, en base a los umbrales de IQWiG; el grupo de trabajo decidió por mayoría simple que los efectos indeseables (daños) son “moderados” en una segunda ronda de votación.

Los representantes de RON e IPRESS solicitante emitieron el juicio de “pequeño”, debido a que el estudio evaluado es de doble ciego y que siguió un monitoreo cercano. Adicionalmente, el representante de la IPRESS solicitante argumentó, en base a su juicio personal, que en muchos casos fue probablemente necesario suspender la intervención para que los eventos adversos fueran manejados. Por otro lado, la representante de DPCAN, emitió el juicio de “no lo sé”, debido a que la confiabilidad del estudio es limitada.

3. Balance entre los efectos deseables e indeseables:

Tomando en cuenta que los beneficios fueron “inciertos (no lo sé)”, los daños fueron catalogados como “moderados” y la certeza global de la evidencia fue “muy baja”, se solicitó al grupo de trabajo que respondiera a la pregunta: ¿el balance de los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención o al comparador? El grupo de trabajo consideró por mayoría simple, en una segunda ronda de votación, que el balance de efectos es “**incierto (no lo sé)**”.

Los representantes de IAFAS ESSALUD y DPCAN emitieron el juicio de “no favorece a la intervención ni a la comparación”, en base a los juicios individuales que emitieron en los criterios previos. Por otro lado, los representantes de RON e IPRESS solicitante emitieron el juicio de “favorece a la intervención”, en base a sus juicios individuales previos. Adicionalmente, resaltaron que la intervención representa una oportunidad de cronificar la patología y no solamente brindar cuidados paliativos.

V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN

Para motivos de la presente evaluación y acorde a lo establecido en el documento técnico para la elaboración de este tipo de ETS-EMC, una tecnología sanitaria se considera innovadora si genera una mejora significativa en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes (desenlaces finales), ya sea en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada.

Teniendo en cuenta que, los efectos deseables fueron inciertos, los efectos indeseables fueron moderados, el balance de efectos fue incierto y que la certeza global de la evidencia fue considerada como “muy baja”, el grupo de trabajo determinó por mayoría simple que la tecnología sanitaria es “**no innovadora**” en la segunda ronda de votación.

V.7 EQUIDAD

Esta dimensión valora el potencial impacto de la tecnología sanitaria sobre la equidad en salud, considerando posibles efectos diferenciales en poblaciones desfavorecidas o con características que probablemente se asocien con desventajas o desigualdades.

Respecto a la búsqueda sistemática realizada, no se identificaron estudios realizados en Perú o en otro país de América Latina que evalúen el impacto en la equidad en salud con el uso de cabozantinib como terapia sistémica subsecuente en pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea, BCLC-C o avanzado, Child-Pugh clase A.

El grupo de trabajo emitió sus votos en tres rondas de votación, ya que en la primera ronda no se alcanzó el 70% de votos para un juicio, y en la segunda y tercera ronda persistió un empate en los votos. Finalmente, el grupo de trabajo decidió, por empate de votaciones, que la tecnología sanitaria tendría un impacto en la equidad de “**no lo sé**” y “**probablemente aumentada**”.

Los representantes de IAFAS SIS, IAFAS ESSALUD e IPRESS SOLICITANTE, emitieron el juicio de “probablemente aumentada”, debido a que existen IAFAS privadas que se encuentran brindando la tecnología sanitaria a pacientes con la condición en cuestión; y el hecho de implementar la intervención probablemente aumente la equidad en los pacientes del sector público sanitario.

La representante de la RON emitió el juicio de “aumentado”, ya que existe desigualdades entre los seguros de salud públicos y privados en la cobertura de medicamentos de alto costo.

V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Teniendo en cuenta la población de la pregunta PICO y la reunión con expertos clínicos no se plantearon variantes clínicas diferentes a la intervención y el comparador (en el **Anexo 5** se presenta de manera gráfica).

Para el cálculo final del uso de las tecnologías sanitarias evaluadas se siguieron supuestos basados en la guía de práctica clínica de ESMO, AGA, NCCN y de las reuniones con los expertos clínicos. A continuación, se muestran las dosis de las tecnologías sanitarias:

Medicamento	Esquema
Cabozantinib	60 mg una vez al día, que el paciente deje de beneficiarse clínicamente del tratamiento o hasta que se produzcan niveles de toxicidad inaceptables.
Observación	Seguimiento clínico, imagenológico y/o laboratorio por especialista de forma periódica

Para la intervención, se consideraron los eventos adversos serios y no serios, reportados en el estudio: “Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma”. Asimismo, entre todos los eventos adversos reportados, solo se consideraron en el análisis de costos aquellos que implicaron un uso significativo de recursos que superen el 1% de prevalencia. En las siguientes tablas se muestra los eventos adversos para la intervención:

Eventos adversos serios	Cabozantinib	Fuente
Ascitis	4%	Estudio <i>Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma</i> (23)
Aumento de los niveles de alanina aminotransferasa	5%	
Aumento de los niveles de aspartato aminotransferasa	12%	

Aumento del nivel de bilirrubina en suero	3%
Diarrea	10%
Disminución del recuento de plaquetas	4%
Disnea (dificultad para respirar)	3%
Dolor abdominal	2%
Dolor de espalda	1.1%
Eritrodisestesia palmo-plantar	17%
Estomatitis	2%
Hipertensión	16%
Náuseas	2%
Trombocitopenia (bajo recuento de plaquetas)	3%

Eventos Adversos No serios	Cabozantinib	Fuente
Diarrea	44%	Estudio <i>Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma</i>
Dolor abdominal	16%	
Dolor de cabeza	11%	
Dolor de espalda	9%	
Dolor en la parte superior del abdomen	13%	
Eritrodisestesia palmo-plantar	30%	
Náuseas	29%	

Para el comparador; como parte del proceso de observación y de acuerdo con la pregunta PICO, se consideraron únicamente los procedimientos de seguimiento clínico, imagenológico y/o laboratorial de forma periódica. Por lo cual, no se describieron eventos adversos serios o no serios para el comparador.

Tabla 8. Costos unitarios para el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea. BCLC C o avanzado. Child-Pugh clase A.

Tecnología Sanitaria	Enfermedad	Costos (S/.)			
		Institución	Procedimientos	Medicamentos e Insumos	Costo total Variante
Comparador: OBSERVACION**	Carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea. BCLC C o avanzado. Child-Pugh clase A.	IREN CENTRO	13 375.83	0.00	13 375.83
Intervención: CABOZANTINIB		IREN CENTRO	7 939.79	143 572.79	151 512.58

Los detalles de los costos unitarios se pueden revisar en el **Anexo 5**.

La diferencia de costos con el precio mínimo CONOSCE/CATPREC de un año de tratamiento de un paciente adulto con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea. BCLC C o avanzado. Child-Pugh clase A, es de **S/. 138 136.75**, al comparar cabozantinib frente a observación.

Tabla 9. Diferencia de costos entre Cabozantinib vs observación.

Enfermedad		Costos unitarios (S/)		Diferencia de costos (S/)
		Comparador: Observación	Tecnología Sanitaria: Cabozantinib	Cabozantinib - Observación
Carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea. BCLC C o avanzado. Child-Pugh clase A.	IREN CENTRO	13 375.83	151 512.58	138 136.75

En la actualidad, no se dispone de criterios específicos que permitan distinguir claramente entre un costo extenso y uno moderado. Sin embargo, considerando la normativa vigente que establece como alto costo para una tecnología sanitaria oncológica un valor de 9 UIT (S/. 46,350) (46), y siguiendo la metodología de umbrales de GRADE junto con la experiencia de grupos internacionales que elaboran guías de práctica clínica (47), los cuales fijan el segundo umbral al doble del primero, se definió de manera operativa el umbral de costos extensos en 18 UIT (S/. 92,700). Con base en esta información, los integrantes del grupo de trabajo decidieron de forma unánime clasificar la opción como **"costos extensos"**.

V.9 COSTO-EFECTIVIDAD

La búsqueda sistemática no identificó ningún estudio local o regional sobre costo-efectividad del uso de cabozantinib como terapia sistémica subsecuente en pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea, BCLC-C o avanzado, Child-Pugh clase A. En este sentido, el grupo de trabajo valoró por unanimidad **"ningún estudio incluido"**.

VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS

El resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo, se resumen en la **Tabla 10**.

Tabla 10. Resumen de los juicios emitidos por el grupo de trabajo

Criterios	Juicio						
	Existe alternativa				No existe alternativa		
Necesidad clínica	Existe alternativa				No existe alternativa		
Efectos deseables	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	No lo sé
Efectos indeseables	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	No lo sé
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja		Moderada	Alta		Ningún estudio incluido
Balance de los efectos	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	No lo sé
Nivel de innovación	TS no innovadora				TS innovadora		
Equidad	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
Recursos necesarios	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé
Costo-efectividad	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Ningún estudio incluido

VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

a. Recomendación formulada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC

En pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea, BCLC-C o avanzado, Child-Pugh clase A; no se recomienda el uso de cabozantinib como terapia sistémica subsecuente (**Recomendación en contra de la intervención basada en una certeza general de la evidencia “muy baja”**).

Comentarios: La recomendación formulada por los representantes del grupo de trabajo se realizó mediante votaciones ante la ausencia de consenso.

b. Justificación

Los representantes del grupo de trabajo de la ETS-EMC basaron su recomendación en los siguientes criterios:

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables es incierto.	En pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea, BCLC-C o avanzado, Child-Pugh clase A; la magnitud de los beneficios de brindar cabozantinib como terapia sistémica subsecuente fue incierta y la magnitud de los daños de brindar cabozantinib como terapia sistémica subsecuente fue moderada. Considerando la certeza de evidencia, el grupo de trabajo consideró que el balance de efectos fue desconocido.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue determinada como “muy baja”.	Se tomó en cuenta que la certeza de la evidencia de los desenlaces críticos para la toma de decisión.
Tipo de desenlace evaluado	Los desenlaces críticos corresponden a desenlaces finales.	La recomendación fue emitida considerando los efectos de los desenlaces críticos de supervivencia global y eventos adversos serios. Todos fueron desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido.	No se hallaron estudios de costo-efectividad válidos en el contexto local y regional.
Recomendación en contra del uso de la intervención basada en certeza global de la evidencia “muy baja”.		

VIII CONCLUSIONES

- Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas – IREN CENTRO mediante Oficio N° 0213-2025/GRJ/DIRESA/IREN-CENTRO/DG.
- El carcinoma hepatocelular representa cerca del 90% de los casos de cáncer hepático primario y presenta un alto riesgo de metástasis. Muchos de los pacientes con carcinoma hepatocelular son diagnosticados en estadios avanzados, debido a ausencia de síntomas sugerentes. El cáncer hepático es la tercera causa de mortalidad y la sexta neoplasia más frecuente a nivel mundial. En Perú, en el 2022, se registraron 2068 casos nuevos y 1809 fallecimientos.
- El cabozantinib es un inhibidor oral de múltiples receptores tirosina quinasa. Se encuentra aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) y está indicado como monoterapia para el tratamiento del carcinoma hepatocelular en adultos que han sido tratados previamente con sorafenib.

Actualmente, cabozantinib no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

- La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente: P: Pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea, BCLC-C o avanzado, Child-Pugh clase A; I: cabozantinib como terapia sistémica subsecuente; C: observación; O: sobrevida global [mortalidad] (crítico), eventos adversos serios (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos grados 3 y 4 (importantes).
- Los resultados sobre eficacia y seguridad de cabozantinib como terapia sistémica subsecuente provienen del ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III CELESTIAL (estudio multicéntrico, doble ciego, 707 pacientes aleatorizados).
- Respecto a los desenlaces críticos para la toma de decisiones, el efecto de cabozantinib como terapia sistémica subsecuente en la sobrevida global fue incierto (certeza de la evidencia “muy baja”). Por otro lado, cabozantinib podría aumentar el riesgo de eventos adversos serios de forma moderada, ya que el riesgo de estos eventos fue 35% mayor en el grupo de intervención (certeza de evidencia “baja”).
- Mediante diálogo deliberativo, se valoraron múltiples criterios para emitir la recomendación. El resumen de los juicios expresados por los integrantes del grupo de trabajo fue: necesidad clínica: **no existe alternativa**; efectos deseables: desconocidos (opción “**no lo sé**”); efectos indeseables (daños): moderados; certeza global de la evidencia: **muy baja**; balance de efectos: desconocidos (opción: “**no lo sé**”); nivel de innovación: **tecnología sanitaria no innovadora**; equidad: desconocida (opción “**no lo sé**”) y **probablemente aumentada** debido a que no hubo consenso ni opción de juicio que sea mayoritaria; recursos necesarios: **costos extensos**; costo-efectividad: **ningún estudio incluido**.
- Finalmente, considerando los juicios emitidos para los criterios de esta evaluación, los representantes del grupo de trabajo emitieron una recomendación en contra del uso de cabozantinib como terapia sistémica subsecuente en pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea, BCLC-C o avanzado, Child-Pugh clase A (**recomendación en contra de la intervención, basada en una certeza general de la evidencia “muy baja”**).

IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
Josue LAYME RAMOS	Equipo metodológico	Búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Brinda soporte para la realización de los marcos de la evaluación multicriterio para la formulación de la recomendación. Redacción del informe de la ETS-EMC.
Daniela CACERES PEREZ	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad.
Stefany SALVADOR SALVADOR	Equipo metodológico	Coordinación y soporte metodológico durante la búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia.
Sergio GOICOHEA LUGO	Coordinador metodológico	Coordinación y soporte metodológico durante la búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia.
Fatima Yamila LAINES GONZALES	Coordinadora de gestión	Coordinación y planificación del desarrollo de la ETS-EMC.
Jorge Alonso ZEGARRA CARDENAS	Médico especialista en oncología IREN CENTRO	Participación y asesoría clínica en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Asesoría clínica en la definición de variantes clínicas en el estudio de costos de enfermedad. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Mónica CALDERON ANTICONA	Representante RON Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Martha Gladys MIRANDA ANDRADE	Representante DPCAN Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
María Emilia LEDEZMA CARBAJAL	Representante DIGEMID Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Sherly Katherine FIGUEROA MATURRANO	Representante IAFAS SIS Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Ruben Dario HERMOZA IBAÑEZ	Representante IAFAS ESSALUD Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Miguel Armando ZUÑIGA OLIVARES	Representante IAFAS SALUDPOL Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.

X DECLARACIÓN DE INTERESES

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés con relación a los contenidos de este documento técnico.

XI FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

XII REFERENCIAS

1. Zheng J, Wang S, Xia L, Sun Z, Chan KM, Bernards R, et al. Hepatocellular carcinoma: signaling pathways and therapeutic advances. *Signal Transduct Target Ther.* 7 de febrero de 2025;10(1):35.
2. Castillo VF, Trpkov K, Saleeb R. Contemporary review of papillary renal cell carcinoma-current state and future directions. *Virchows Arch Int J Pathol.* septiembre de 2024;485(3):391-405.
3. Leowattana W, Leowattana T, Leowattana P. Systemic treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 14 de marzo de 2023;29(10):1551-68.
4. Targe M, Yasam VR, Nagarkar R. Hepatocellular carcinoma with uncommon sites of metastasis: a rare case report. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 21 de septiembre de 2021;52(1):228.
5. Boldo E, Santafe A, Mayol A, Lozoya R, Coret A, Escribano D, et al. Rare Site Hepatocellular Carcinoma Metastasis. *J Hepatocell Carcinoma.* 25 de marzo de 2020;7:39-44.
6. Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory [Internet]. [citado 17 de junio de 2025]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
7. Singh SP, Madke T, Chand P. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Exp Hepatol.* 1 de marzo de 2025;15(2):102446.
8. Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. [citado 17 de junio de 2025]. GBD Results. Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results>
9. Richani M, Kolly P, Knoepfli M, Herrmann E, Zweifel M, Tengg-Kobligk H von, et al. Treatment allocation in hepatocellular carcinoma: Assessment of the BCLC algorithm. *Ann Hepatol.* 1 de enero de 2016;15(1):82-90.
10. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 1 de marzo de 2022;76(3):681-93.
11. Lopez-Lopez V, Sánchez-Esquer I, Ramírez P, Robles-Campos R. BCLC stage C hepatocellular carcinoma: modern therapeutic strategies in the age of immunotherapy. *J Gastrointest Oncol [Internet].* 31 de octubre de 2024 [citado 25 de junio de 2025];15(5). Disponible en: <https://jgo.amegroups.org/article/view/92190>

12. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 1 de marzo de 2022;76(3):681-93.
13. Tsoiris A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 17 de junio de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542308/>
14. Johnson PJ, Pinato DJ, Kalyuzhnyy A, Toyoda H. Breaking the Child-Pugh Dogma in Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de julio de 2022 [citado 17 de junio de 2025]; Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.02373>
15. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 7 de enero de 2017;389(10064):56-66.
16. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma | *New England Journal of Medicine* [Internet]. [citado 17 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1717002>
17. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial - *The Lancet Oncology* [Internet]. [citado 17 de junio de 2025]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(18\)30937-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(18)30937-9/abstract)
18. NCCN [Internet]. [citado 17 de junio de 2025]. Guidelines Detail. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1514>
19. Vogel A, Chan SL, Dawson LA, Kelley RK, Llovet JM, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*. 1 de mayo de 2025;36(5):491-506.
20. Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, Beal E, Finn RS, Gade TP, et al. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 20 de mayo de 2024;42(15):1830-50.
21. Srigadha VK, Prabhash K, Noronha V, Joshi A, Patil VM, Menon N, et al. Cabozantinib: A narrative drug review. *Cancer Res Stat Treat*. marzo de 2023;6(1):74.
22. Research C for DE and. FDA approves cabozantinib for hepatocellular carcinoma. FDA [Internet]. 9 de agosto de 2024 [citado 17 de junio de 2025]; Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-cabozantinib-hepatocellular-carcinoma>
23. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 5 de julio de 2018;379(1):54-63.
24. Cabometyx | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018 [citado 17 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cabometyx>
25. Registro Sanitario Productos Farmacéuticos [Internet]. [citado 13 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>

26. Research C for DE and. Cabozantinib (CABOMETYX). FDA [Internet]. 2 de septiembre de 2019 [citado 13 de abril de 2025]; Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/cabozantinib-cabometyx>
27. Ministerio de Salud (MINSA). Ley Nacional del Cáncer. Decreto Supremo N°004-2022SA [Internet]. 2022 [citado 23 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/2879401-004-2022-sa>.
28. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* abril de 2011;64(4):395-400.
29. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 18 de octubre de 2011;343:d5928.
30. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* abril de 2011;64(4):401-6.
31. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *J Clin Epidemiol.* marzo de 2020;119:126-35.
32. IQWiG. General Methods - Version 7.0. *Gen Methods* [Internet]. 2023; Disponible en: https://www.iqwig.de/methoden/general-methods_version-7-0.pdf.
33. Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. [citado 23 de enero de 2025]. GBD Compare. Disponible en: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
34. Ministerio de Salud (MINSA). Carga de Enfermedad en el Perú. Estimación de los años de vida saludables perdidos, 2019 [Internet]. 2023 may [citado 23 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/CargaEnfermedad/CargaEnfermedad2019.pdf>.
35. NCCN [Internet]. [citado 14 de abril de 2025]. Guidelines Detail. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1440>
36. Genitourinary Cancers | ESMO [Internet]. [citado 14 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-genitourinary-cancers/clinical-practice-guidelines-renal-cell-carcinoma>
37. EAU-Guidelines-on-Renal-Cell-Carcinoma-2025.pdf [Internet]. [citado 13 de abril de 2025]. Disponible en: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Renal-Cell-Carcinoma-2025.pdf>
38. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Guía de Práctica Clínica de neoplasias malignas del riñón, excepto de la pelvis renal [Internet]. Dirección de medicina. Departamento de Oncología Médica; 2013. Disponible en: https://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2013/02122014_GUIA_DE_PRACTICA_CLINICA_DE_NEOPLASIAS_MALIGNAS_DE_RI%C3%91%C3%93N_EXCEPTO_DE_LA_PELVIS_RENAL.pdf
39. Díaz-Ferrer J, Delgado-Flores CJ, Yan-Quiroz EF, Gonzales-Gonzales C, Arroyo-Basto C, Bedregal-Mendoza T, et al. Guía de práctica clínica para el manejo de

pacientes con carcinoma hepatocelular en el Seguro Social del Perú (EsSalud). *Rev Gastroenterol Perú*. 31 de marzo de 2025;45(1):84-92.

40. Exelixis. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Placebo in Subjects With Hepatocellular Carcinoma Who Have Received Prior Sorafenib [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 abr [citado 30 de junio de 2025]. Report No.: NCT01908426. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01908426>
41. Wang D, Yang X, Lin J, Bai Y, Long J, Yang X, et al. Comparing the efficacy and safety of second-line therapies for advanced hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis of phase III trials. *Ther Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820932483.
42. Efficacy and safety of second-line therapies for advanced hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis of randomized controlled trials | *BMC Cancer* | Full Text [Internet]. [citado 18 de junio de 2025]. Disponible en: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-024-12780-y>
43. Wu D, Jia B, Jia M, Zhao H, Zhao H, Zhou J. Comparative efficacy and safety of systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Front Oncol* [Internet]. 6 de diciembre de 2023 [citado 18 de junio de 2025];13. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2023.1274754/full>
44. Fulgenzi CAM, Scheiner B, Korolewicz J, Stikas CV, Gennari A, Vincenzi B, et al. Efficacy and safety of frontline systemic therapy for advanced HCC: A network meta-analysis of landmark phase III trials. *JHEP Rep Innov Hepatol*. mayo de 2023;5(5):100702.
45. Exelixis. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Placebo in Subjects With Hepatocellular Carcinoma Who Have Received Prior Sorafenib [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 abr [citado 18 de junio de 2025]. Report No.: NCT01908426. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01908426>
46. Resolución Ministerial N.º 964-2022-MINSA [Internet]. [citado 30 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/3690221-964-2022-minsa>
47. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, et al. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol*. febrero de 2013;66(2):140-50.
48. Wang Q, Yu J, Sun X, Li J, Cao S, Han Y, et al. Sequencing of systemic therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review and Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. diciembre de 2024;204:104522.
49. Fulgenzi CAM, Scheiner B, Korolewicz J, Stikas CV, Gennari A, Vincenzi B, et al. Efficacy and safety of frontline systemic therapy for advanced HCC: A network meta-analysis of landmark phase III trials. *JHEP Rep Innov Hepatol*. mayo de 2023;5(5):100702.
50. Zhang YL, Cui XJ, Xing H, Ning HF, Dong P, Wang GZ. Molecular targeted therapy and immunotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review

and Bayesian network meta-analysis based on randomized controlled trials. *Ann Med.* 2023;55(2):2242384.

51. Solimando AG, Susca N, Argentiero A, Brunetti O, Leone P, De Re V, et al. Second-line treatments for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *Clin Exp Med.* febrero de 2022;22(1):65-74.
52. Chen J, Wang J, Xie F. Comparative efficacy and safety for second-line treatment with ramucirumab, regorafenib, and cabozantinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma progressed on sorafenib treatment: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 24 de septiembre de 2021;100(38):e27013.
53. Haber PK, Puigvehí M, Castet F, Lourdasamy V, Montal R, Tabrizian P, et al. Evidence-Based Management of Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials (2002-2020). *Gastroenterology.* septiembre de 2021;161(3):879-98.
54. Meyers BM, Knox JJ, Cosby R, Beecroft JR, Chan KK, Coburn N, et al. Non-surgical management of advanced hepatocellular carcinoma: A systematic review by Cancer Care Ontario. *Can Liver J.* 2021;4(3):257-74.
55. Lim H, Ramjeesingh R, Liu D, Tam VC, Knox JJ, Card PB, et al. Optimizing Survival and the Changing Landscape of Targeted Therapy for Intermediate and Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *J Natl Cancer Inst.* 1 de febrero de 2021;113(2):123-36.
56. Delos Santos S, Udayakumar S, Nguyen A, Ko YJ, Berry S, Doherty M, et al. A systematic review and network meta-analysis of second-line therapy in hepatocellular carcinoma. *Curr Oncol Tor Ont.* diciembre de 2020;27(6):300-6.
57. Comparative efficacy of second-line treatments for advanced hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis. | *Journal of Clinical Oncology [Internet].* [citado 18 de junio de 2025]. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.545
58. Ronnebaum S, Aly A, Patel D, Benavente F, Rueda JD. Systematic literature review of trials assessing recommended systemic treatments in hepatocellular carcinoma. *Hepatic Oncol.* 9(1):HEP41.

XIII ANEXOS
ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA
Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para evaluación de los subrogados

Base de datos		Medline	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		20 de mayo de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos al 20 de mayo de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Carcinoma, Hepatocellular" [Mesh] OR "Carcinomas, Hepatocellular"[Title/Abstract:~3] OR "Hepatocellular Carcinoma" [Title/Abstract:~3] OR "Hepatocellular Carcinomas" [Title/Abstract:~3] OR "Hepatoma" [Title/Abstract] OR "Hepatomas" [Title/Abstract] OR "Liver Cancer, Adult" [Title/Abstract:~3] OR "Liver Cancers, Adult" [Title/Abstract:~3] OR "Adult Liver Cancer" [Title/Abstract:~3] OR "Adult Liver Cancers" [Title/Abstract:~3] OR "Cancer, Adult Liver" [Title/Abstract] OR "Cancers, Adult Liver" [Title/Abstract] OR "Liver Cell Carcinoma" [Title/Abstract:~3] OR "Liver Cell Carcinomas" [Title/Abstract:~3] OR "Liver Cell Carcinoma, Adult" [Title/Abstract:~3] OR "Carcinoma, Liver Cell" [Title/Abstract:~3] OR "Carcinomas, Liver Cell" [Title/Abstract:~3] OR "Cell Carcinoma, Liver" [Title/Abstract] OR "Cell Carcinomas, Liver" [Title/Abstract]) AND ("Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR "Metastasis, Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Metastases, Neoplasm"[Title/Abstract:~3] OR "Neoplasm Metastases" [Title/Abstract] OR advanced [All Fields])	39 288
Objetivo del estudio	2	(correlat*[TIAB] OR validation[TIAB] OR regression[TIAB]) AND (surrogate*[TIAB] OR surrogac*[TIAB] OR endpoint[TIAB] OR "end point"[TIAB] OR relation*[TIAB])	725 977
Desenlace	3	"Progression-Free Survival"[Mesh] OR "Progression Free Survival"[TIAB] OR PFS [TIAB] OR "Disease-Free Survival"[Mesh] OR "Disease-Free Survival"[TIAB] OR "DFS"[TIAB]	201 551
Final	4	#1 AND #2 AND #3	193

Base de datos		Embase	
Plataforma		Embase	
Fecha de búsqueda		20 de mayo de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos al 20 de mayo de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	('Carcinoma, Hepatocellular'/exp OR 'Carcinomas, Hepatocellular'[Title]/de OR 'Hepatocellular Carcinoma [Title]/de OR 'Hepatocellular Carcinomas	64 759

		[Title'/de OR Hepatoma:ti,ab OR Hepatomas:ti,ab OR 'Liver Cancer, Adult [Title'/de OR 'Liver Cancers, Adult [Title'/de OR 'Adult Liver Cancer [Title'/de OR 'Adult Liver Cancers [Title'/de OR 'Cancer, Adult Liver':ti,ab OR 'Cancers, Adult Liver':ti,ab OR 'Liver Cell Carcinoma [Title'/de OR 'Liver Cell Carcinomas [Title'/de OR 'Liver Cell Carcinoma, Adult [Title'/de OR 'Carcinoma, Liver Cell [Title'/de OR 'Carcinomas, Liver Cell [Title'/de OR 'Cell Carcinoma, Liver':ti,ab OR 'Cell Carcinomas, Liver':ti,ab) AND ('Neoplasm Metastasis'/exp OR Metastas*:ti,ab OR 'Metastasis, Neoplasm':ti,ab OR 'Metastases, Neoplasm[Title'/de OR 'Neoplasm Metastases':ti,ab OR advanced)	
Objetivo del estudio	2	(correlat*:ti,ab OR validation:ti,ab OR regression:ti,ab) AND (surrogate*:ti,ab OR surrogac*:ti,ab OR endpoint:ti,ab OR 'end point*':ti,ab OR relation*:ti,ab)	1 004 302
Desenlace	3	'Progression-Free Survival'/exp OR 'Progression Free Survival':ti,ab OR PFS:ti,ab OR 'Disease-Free Survival'/exp OR 'Disease-Free Survival':ti,ab OR DFS:ti,ab	395 648
Final	4	#1 AND #2 AND #3	417

Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		23 de mayo de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 23 de mayo de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
RS y ECA	1	("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB]) OR ((clinical[TIAB] AND trial[TIAB]) OR clinical trials as topic[MeSH] OR clinical trial[PT] OR random*[TIAB] OR "random allocation"[MeSH] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading])	7 075 644
Población	2	("Carcinoma, Hepatocellular" [Mesh] OR "Carcinomas, Hepatocellular"[Title/Abstract:~3] OR "Hepatocellular Carcinoma" [Title/Abstract:~3] OR "Hepatocellular Carcinomas" [Title/Abstract:~3] OR "Hepatoma" [Title/Abstract] OR "Hepatomas" [Title/Abstract] OR "Liver Cancer, Adult" [Title/Abstract:~3] OR "Liver Cancers, Adult" [Title/Abstract:~3] OR "Adult Liver Cancer" [Title/Abstract:~3] OR "Adult Liver Cancers" [Title/Abstract:~3] OR Cancer, Adult Liver [Title/Abstract] OR Cancers, Adult Liver [Title/Abstract] OR "Liver Cell Carcinoma" [Title/Abstract:~3] OR "Liver Cell Carcinomas" [Title/Abstract:~3] OR "Liver Cell	39 314

		Carcinoma, Adult" [Title/Abstract:~3] OR "Carcinoma, Liver Cell" [Title/Abstract:~3] OR "Carcinomas, Liver Cell" [Title/Abstract:~3] OR "Cell Carcinoma, Liver" [Title/Abstract] OR "Cell Carcinomas, Liver" [Title/Abstract] AND ("Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR Metastas*[Title/Abstract] OR "Metastasis, Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Metastases, Neoplasm"[Title/Abstract:~3] OR "Neoplasm Metastases" [Title/Abstract] OR advanced [All Fields])	
Intervención	3	"cabozantinib" [Supplementary Concept] OR "XL 184" [Title/Abstract] OR "XL-184" [Title/Abstract] OR "BMS 907351" [Title/Abstract] OR "BMS-907351" [Title/Abstract] OR "BMS907351" [Title/Abstract] OR "Cometriq" [Title/Abstract] OR "cabozantinib" OR cabozantinib [Title/Abstract] OR "cabometyx" [Title/Abstract]	2 062
Final	4	#1 AND #2 AND #3	169

Base de datos		EMBASE	
Plataforma		EMBASE	
Fecha de búsqueda		23 de mayo de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 23 de mayo de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	('Carcinoma, Hepatocelular'/exp OR 'Carcinomas, Hepatocelular[Title]/de OR 'Hepatocelular Carcinoma [Title]/de OR 'Hepatocelular Carcinomas [Title]/de OR Hepatoma:ti,ab OR Hepatomas:ti,ab OR 'Liver Cancer, Adult [Title]/de OR 'Liver Cancers, Adult [Title]/de OR 'Adult Liver Cancer [Title]/de OR 'Adult Liver Cancers [Title]/de OR 'Cancer, Adult Liver':ti,ab OR 'Cancers, Adult Liver':ti,ab OR 'Liver Cell Carcinoma [Title]/de OR 'Liver Cell Carcinomas [Title]/de OR 'Liver Cell Carcinoma, Adult [Title]/de OR 'Carcinoma, Liver Cell [Title]/de OR 'Carcinomas, Liver Cell [Title]/de OR 'Cell Carcinoma, Liver':ti,ab OR 'Cell Carcinomas, Liver':ti,ab) AND ('Neoplasm Metastasis'/exp OR Metastas*:ti,ab OR 'Metastasis, Neoplasm':ti,ab OR 'Metastases, Neoplasm[Title]/de OR 'Neoplasm Metastases':ti,ab OR advanced)	65 052
Intervención	2	cabozantinib:tn OR 'XL 184':ti,ab OR XL-184:ti,ab OR 'BMS 907351':ti,ab OR BMS-907351:ti,ab OR BMS907351:ti,ab OR Cometriq:ti,ab OR cabozantinib OR cabozantinib:ti,ab OR cabometyx:ti,ab	9 813
Revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA)	3	('Systematic Review':ti,ab OR Meta-Analysis:ti,ab OR 'Meta-Analysis as Topic'/exp OR 'Network Meta-Analysis'/exp OR 'Meta Analysis':ti,ab OR Metanalysis:ti,ab OR Metaanalysis:ti,ab OR 'Meta Analyses':ti,ab) OR ((clinical:ti,ab AND trial:ti,ab) OR 'clinical trials as topic'/exp OR term:it OR random*:ti,ab OR 'random allocation'/exp OR 'therapeutic use'/exp)	3 400 786
Final	4	#1 AND #2 AND #3	552



Base de datos	Cochrane Library		
Plataforma	Cochrane Library		
Fecha de búsqueda	23 de mayo de 2025		
Rango de fecha de búsqueda	Desde inicio de los tiempos hasta el 23 de mayo de 2025		
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	(MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees OR carcinomas hepatocellular:ti,ab,kw OR hepatocellular carcinoma*:ti,ab,kw OR hepatoma*:ti,ab,kw OR liver cancer* adult:ti,ab,kw OR adult liver cancer*:ti,ab,kw OR cancer* adult liver:ti,ab,kw OR liver cell carcinoma*:ti,ab,kw OR carcinoma* liver cell:ti,ab,kw OR cell carcinoma* liver:ti,ab,kw OR liver cell carcinoma adult:ti,ab,kw) AND (MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees OR metastas*:ti,ab,kw OR metastasis neoplasm:ti,ab,kw OR metastases neoplasm:ti,ab,kw OR neoplasm metastases:ti,ab,kw OR advanced carcinoma*:ti,ab,kw)	5 344
Intervención	2	cabozantinib:ti,ab,kw OR XL 184:ti,ab,kw OR XL-184:ti,ab,kw OR BMS 907351:ti,ab,kw OR BMS-907351:ti,ab,kw OR cometriq:ti,ab,kw OR cabometyx:ti,ab,kw	625
Final	3	#1 AND #2	130

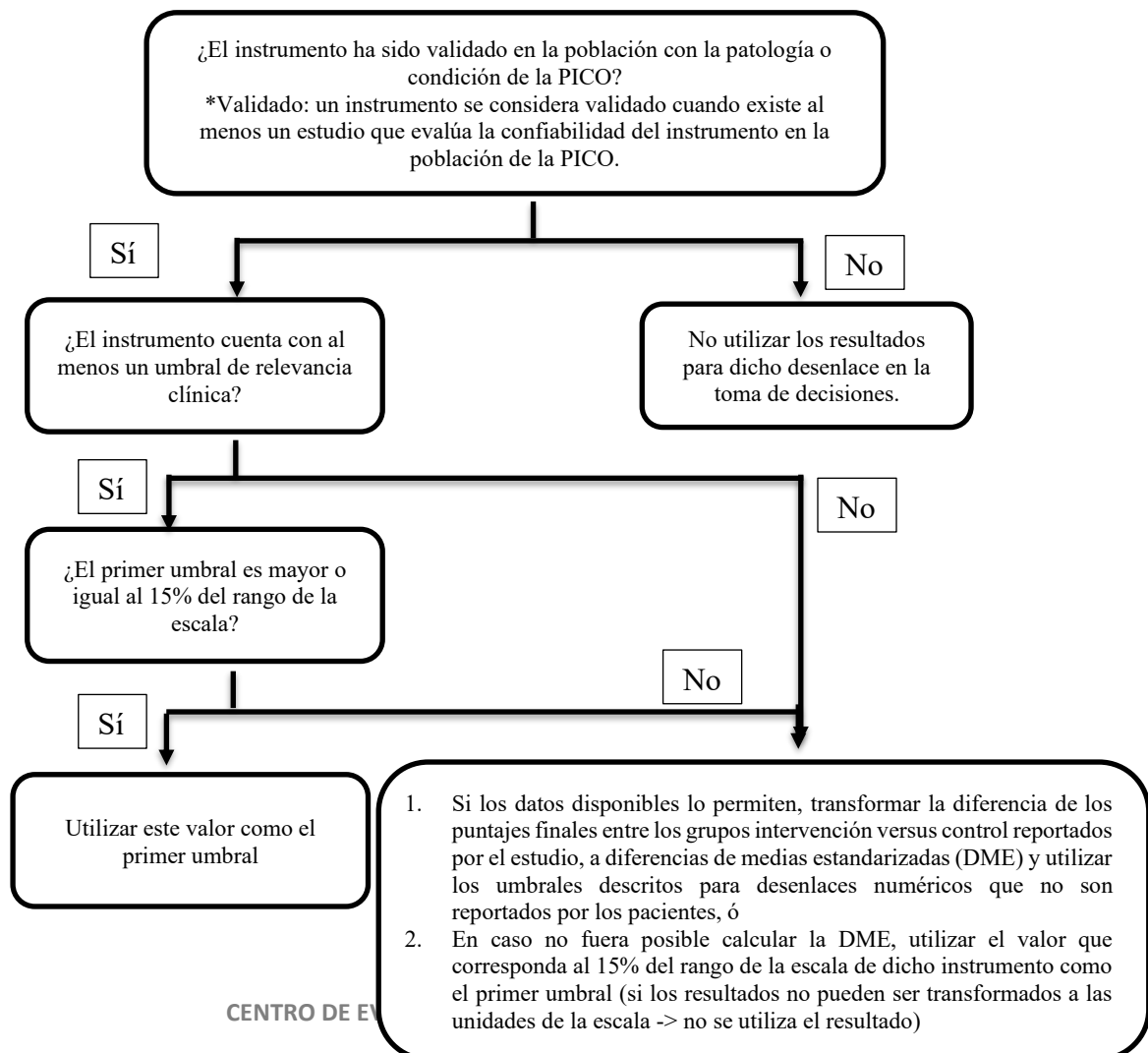
Base de datos	ClinicalTrials		
Plataforma	ClinicalTrials.gov		
Fecha de búsqueda	23 de mayo del 2025		
Rango de fecha de búsqueda	Desde inicio de los tiempos hasta el 23 de mayo de 2025		
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	Advanced hepatocellular carcinoma	1038
Intervención	2	cabozantinib	280
Final	3	#1 AND #2	19

Anexo 1c. Umbrales clínicos establecidos por el Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**Umbrales clínicos para desenlaces dicotómicos**

Magnitud del ratio	Tipo de desenlace con certeza al menos baja		
	Mortalidad	Otros Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Grande	0.85	0.75 y riesgo $\geq 5\%$	No aplica
Moderada	0.95	0.9	0.8
Pequeña	1.00	1.00	0.9
Nula (Sin diferencia)	Sin diferencia estadística		<0.9

Umbrales clínicos para desenlaces numéricos no reportados por los pacientes

Magnitud del ratio	Tipo de desenlace con certeza al menos baja	
	Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Grande	0.5	No aplica
Moderada	0.3	0.4
Pequeña	0.2	0.2
Nula (Sin diferencia)	Sin diferencia estadística	

Umbrales clínicos para desenlaces numéricos reportados por pacientes:



Una vez obtenido el primer umbral, los siguientes umbrales se calcularán utilizando los múltiplos basados en la d de Cohen de la siguiente manera:

- Umbral que diferencia un efecto de magnitud pequeña de una moderada (U_2) = valor del primer umbral (U_1) x 2.5.
- Umbral que diferencia un efecto de magnitud moderada de una grande (U_3) = valor del primer umbral (U_1) x 4.



		Techniques"[MeSH Terms] OR ("health"[Title] AND "utilit*"[Title]) OR "gamble*"[Title/Abstract] OR "prospect theory"[Title/Abstract] OR "preference score"[Title/Abstract] OR "preference elicitation"[Title/Abstract] OR "health utilit*"[Title/Abstract] OR "utility value*"[Title/Abstract] OR "utility score*"[Title/Abstract] OR "utility estimate*"[Title/Abstract] OR "health state"[Title/Abstract] OR "feeling thermometer*"[Title/Abstract] OR "best worst scaling"[Title/Abstract] OR "standard gamble"[Title/Abstract] OR "time trade off"[Title/Abstract] OR "TTO"[Title/Abstract] OR "probability trade off"[Title/Abstract] OR "utility score"[Title/Abstract] OR "preference based"[Title/Abstract] OR "preference score*"[Title/Abstract] OR "multiattribute"[Title/Abstract] OR "multi attribute"[Title/Abstract] OR "euroqol 5d"[Title/Abstract] OR "EuroQoL5D"[Title/Abstract] OR "EQ5D"[Title/Abstract] OR "EQ 5D"[Title/Abstract] OR "SF6D"[Title/Abstract] OR "SF 6D"[Title/Abstract] OR "HUI"[Title/Abstract] OR "15D"[Title/Abstract])	
Revisión sistemática	3	((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR (("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))	665 987
Final	4	#1 AND #2 AND #3	185

Anexo 1e. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		12 de junio de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 12 de junio de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Carcinoma, Hepatocellular" [Mesh] OR "Carcinomas, Hepatocellular"[Title/Abstract:~3] OR "Hepatocellular Carcinoma" [Title/Abstract:~3] OR "Hepatocellular Carcinomas" [Title/Abstract:~3] OR "Hepatoma" [Title/Abstract] OR "Hepatomas" [Title/Abstract] OR "Liver Cancer, Adult" [Title/Abstract:~3] OR "Liver Cancers, Adult" [Title/Abstract:~3] OR "Adult Liver Cancer" [Title/Abstract:~3] OR "Adult Liver Cancers" [Title/Abstract:~3] OR Cancer, Adult Liver [Title/Abstract] OR Cancers, Adult Liver [Title/Abstract] OR "Liver Cell Carcinoma" [Title/Abstract:~3] OR "Liver Cell Carcinomas" [Title/Abstract:~3] OR "Liver Cell Carcinoma, Adult" [Title/Abstract:~3] OR "Carcinoma, Liver Cell" [Title/Abstract:~3] OR "Carcinomas, Liver Cell" [Title/Abstract:~3] OR "Cell Carcinoma, Liver" [Title/Abstract] OR "Cell Carcinomas, Liver" [Title/Abstract]) AND ("Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR Metastas*[Title/Abstract] OR "Metastasis, Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Metastases, Neoplasm"[Title/Abstract:~3] OR "Neoplasm Metastases" [Title/Abstract] OR advanced [All Fields])	39 490
Intervención	2	"cabozantinib" [Supplementary Concept] OR "XL 184" [Title/Abstract] OR "XL-184" [Title/Abstract] OR "BMS 907351" [Title/Abstract] OR "BMS-907351" [Title/Abstract] OR "BMS907351" [Title/Abstract] OR "Cometriq" [Title/Abstract] OR "cabozantinib" OR cabozantinib [Title/Abstract] OR "cabometyx" [Title/Abstract]	2 079
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 pharmacoeconomic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmacoeconomic*[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]))	292 956
Latinoamérica	4	("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All	1 272 079

		Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields]	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	1

Adicionalmente se buscó en el repositorio de RedETSA evaluaciones económicas de la región. No se encontró ninguna evaluación económica que respondiera a la pregunta PICO de la presente evaluación.

**Repositorios, organismos elaboradores de evaluaciones de tecnología sanitaria**

Base de datos o repositorio	Enlace	Palabra clave	Resultados que cumplen criterios de inclusión
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	https://ietsi.essalud.gob.pe/dictamenes-evaluacion-tecnologica/	Cabozantinib	0
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	https://repositorio-digemid.minsa.gob.pe/home	Cabozantinib	0
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	https://www.nice.org.uk/	Cabozantinib	0
Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA)	https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/	Cabozantinib	0
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	https://redets.sanidad.gob.es/productos/buscarProductos.do?metodo=buscaTipos&tipold=1	Cabozantinib	0
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canada	https://www.cda-amc.ca/search?s=blinatumomab%20AND%20Precursor%20Cell%20Lymphoblastic%20Leukemia-Lymphoma&op=OR	Cabozantinib AND "Advanced hepatocellular carcinoma"	0
Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Alemania	https://www.iqwig.de/en/projects/projects-results/#searchQuery=query=&page=1&rows=10&sortBy=score&sortOrder=desc&facet.filter.language=en	Cabozantinib AND "Advanced hepatocellular carcinoma"	0
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	https://www.iets.org.co/documentos-tecnicos/	Cabozantinib	0
Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud - CONITEC, Brasil	https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec	Cabozantinib	0
Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), Argentina	https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets	Cabozantinib	0
Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina	https://ets.iecs.org.ar/home	Cabozantinib	0
Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la División de Planificación Sanitaria (DIPLAS), Ministerio de Salud de Chile	https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/	Cabozantinib	0

Anexo 1f. Estrategias de búsqueda para evidencia sobre el impacto en la equidad en salud

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		12 de junio de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 07 de abril de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Carcinoma, Hepatocellular" [Mesh] OR "Carcinomas, Hepatocellular"[Title/Abstract:~3] OR "Hepatocellular Carcinoma" [Title/Abstract:~3] OR "Hepatocellular Carcinomas" [Title/Abstract:~3] OR "Hepatoma" [Title/Abstract] OR "Hepatomas" [Title/Abstract] OR "Liver Cancer, Adult" [Title/Abstract:~3] OR "Liver Cancers, Adult" [Title/Abstract:~3] OR "Adult Liver Cancer" [Title/Abstract:~3] OR "Adult Liver Cancers" [Title/Abstract:~3] OR Cancer, Adult Liver [Title/Abstract] OR Cancers, Adult Liver [Title/Abstract] OR "Liver Cell Carcinoma" [Title/Abstract:~3] OR "Liver Cell Carcinomas" [Title/Abstract:~3] OR "Liver Cell Carcinoma, Adult" [Title/Abstract:~3] OR "Carcinoma, Liver Cell" [Title/Abstract:~3] OR "Carcinomas, Liver Cell" [Title/Abstract:~3] OR "Cell Carcinoma, Liver" [Title/Abstract] OR "Cell Carcinomas, Liver" [Title/Abstract]) AND ("Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR Metastas*[Title/Abstract] OR "Metastasis, Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Metastases, Neoplasm"[Title/Abstract:~3] OR "Neoplasm Metastases" [Title/Abstract] OR advanced [All Fields])	39 490
Intervención	2	"cabozantinib" [Supplementary Concept] OR "XL 184" [Title/Abstract] OR "XL-184" [Title/Abstract] OR "BMS 907351" [Title/Abstract] OR "BMS-907351" [Title/Abstract] OR "BMS907351" [Title/Abstract] OR "Cometriq" [Title/Abstract] OR "cabozantinib" OR cabozantinib [Title/Abstract] OR "cabometyx" [Title/Abstract]	2 079
Equidad	3	(((((("Residence Characteristics"[Mesh:NoExp]) OR ("Environment design"[Mesh:NoExp])) OR ("Marital status"[Mesh])) OR (neighborhood*[tiab] OR neighbourhoood*[tiab])) OR ("residential environment*[tiab])) OR (rural*[tiab])) OR (innercity[tiab])) OR ("housing instability"[tiab])) OR ("housing insecurity"[tiab])) OR ("housing strain"[tiab])) OR ("housing security"[tiab])) OR ("mortgage problem"[tiab:~3] OR "mortgage problems"[tiab:~3])) OR (foreclosure[tiab])) OR (eviction*[tiab])) OR ("housing loss"[tiab])) OR ("home ownership"[tiab])) OR ((repossess*[tiab] AND hous*[tiab])) OR ((repossess*[tiab] AND propert*[tiab])) OR ("mortgage delinquency"[tiab])) OR ((("mortgage debt*[tiab] AND ("mortgage debt*[tiab])) OR (overcrowding[tiab])) OR ("living outside"[tiab:~1] OR "living inside"[tiab:~1] OR "living near"[tiab:~1] OR "living adjacent"[tiab:~1])) OR ("household size"[tiab:~2])) OR ((("marital status"[tiab] OR "marriage status"[tiab])) OR ((widow*[tiab] OR cohabit*[tiab] OR divorce*[tiab] OR "single parent*[tiab] OR "live alone"[tiab])))) OR (((("Cultural Deprivation"[Mesh:NoExp]) OR ("Acculturation"[Mesh:NoExp])) OR ("Culture"[Mesh:NoExp])) OR ("Cross-Cultural	2 542 759

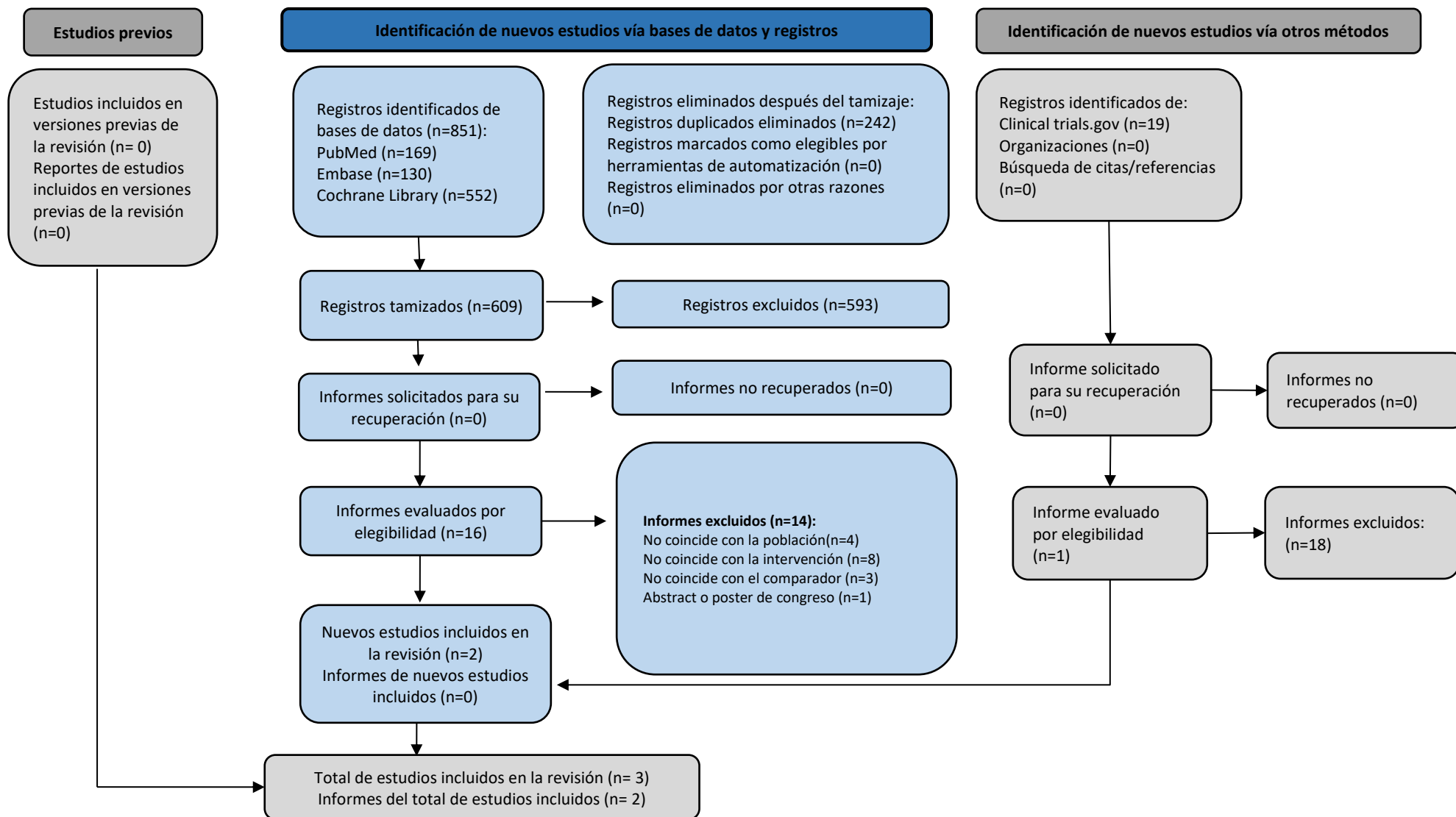
	<p>Comparison"[Mesh:NoExp])) OR ("Cultural Characteristics"[Mesh:NoExp])) OR ("Cultural Diversity"[Mesh:NoExp])) OR ("Language"[Mesh:NoExp])) OR ("Transients and Migrants"[Mesh:NoExp])) OR ("Emigrants and Immigrants"[Mesh])) OR ("Minority groups"[Mesh:NoExp])) OR ("Minority health"[Mesh:NoExp])) OR ("Prejudice"[Mesh:NoExp])) OR ("Racism"[Mesh:NoExp])) OR ("Xenophobia"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Discrimination"[Mesh:NoExp])) OR ("Race Relations"[Mesh])) OR ("Ethnicity"[Mesh])) OR ("Racial Groups"[Mesh])) OR ("Refugees"[Mesh:NoExp])) OR (minorit*[tiab])) OR ("migration background"[tiab])) OR (racial[tiab])) OR (racism[tiab])) OR (ethnology[tiab])) OR (race[tiab])) OR (ethnic*[tiab])) OR (non-English[tiab] OR "non english"[tiab])) OR ("language other than"[tiab])) OR (latino*[tiab])) OR (latina*[tiab])) OR (hispanic*[tiab])) OR (whites[tiab])) OR (caucasian*[tiab])) OR (non-white[tiab] OR "non white"[tiab])) OR (aboriginal[tiab])) OR ("first nation*[tiab])) OR (indigenous[tiab])) OR ("english as a second language"[tiab])) OR ("foreign language"[tiab])) OR ("South American People"[Mesh])) OR ("Caribbean People"[Mesh])) OR ("Central American People"[Mesh])) OR (((("Occupations"[Mesh:NoExp] OR ("Unemployment"[Mesh:NoExp])) OR (occupations[tiab])) OR (unemployment[tiab])) OR (((((((("Gender Identity"[Mesh] OR ("Women's Health"[Mesh:NoExp])) OR ("gender differences"[tiab])) OR ("sex disparit*[tiab] OR "sex difference*[tiab])) OR ("gender identity"[tiab])) OR ("sex role"[tiab])) OR ("woman role*[tiab] OR "women role*[tiab])) OR ("man role*[tiab] OR "men role*[tiab])) OR ("gender role*[tiab])) OR (servicewomen[tiab])) OR ("Sex factors"[Mesh:NoExp])) OR (((((((("Educational status"[Mesh] OR ("Education"[Mesh:NoExp])) OR (Schooling[tiab])) OR ("educational status"[tiab])) OR ("education level"[tiab:~2] OR "educational level"[tiab:~2] OR "education levels"[tiab:~2] OR "educational levels"[tiab:~2])) OR ("higher educated"[tiab:~0] OR "better educated"[tiab:~0] OR "worse educated"[tiab:~0] OR "less educated"[tiab:~0])) OR ("higher level of education "[tiab:~0] OR "better level of education"[tiab:~0] OR "worse level of education"[tiab:~0] OR "less level of education"[tiab:~0])) OR (("Religion"[Mesh:NoExp] OR (religi*[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((((((("Social determinants of Health"[Mesh:NoExp] OR ("Psychosocial Deprivation"[Mesh:NoExp])) OR ("Sociological Factors"[Mesh:NoExp])) OR ("Working Poor"[Mesh:NoExp])) OR ("Hierarchy, Social"[Mesh:NoExp])) OR (disparit*[tiab])) OR (inequalit*[tiab])) OR (inequit*[tiab])) OR (equity[tiab])) OR (deprivation[tiab])) OR (gini[tiab])) OR ("concentration index"[tiab])) OR ("Socioeconomic Factors"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Welfare"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Class"[Mesh])) OR ("Poverty"[Mesh])) OR ("Income"[Mesh:NoExp])) OR ("Social class*[tiab])) OR ("social determinants"[tiab])) OR ("social status"[tiab])) OR ("social position"[tiab])) OR ("social background"[tiab])) OR ("social circumstance*[tiab])) OR (socio-economic[tiab])) OR (socioeconomic[tiab])) OR (sociodemographic[tiab])) OR (socio-demographic[tiab])) OR (SES[tiab])) OR (disadvantaged[tiab])) OR (impoverished[tiab])) OR</p>	
--	---	--

		<p>(poverty[tiab]) OR ("economic level"[tiab]) OR ("assets index"[tiab]) OR (income*[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((((((("Social Stigma"[Mesh:NoExp]) OR ("social capital"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Control, Informal"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Support"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Environment"[Mesh:NoExp])) OR ("Trust"[Mesh:NoExp])) OR ("Social conditions"[Mesh:NoExp])) OR ("Social isolation"[Mesh:NoExp])) OR ("Social marginalization"[Mesh:NoExp])) OR ("Anomie"[Mesh:NoExp])) OR ("social participation"[Mesh:NoExp])) OR ("social exclusion"[tiab]) OR ("social capital"[tiab:~0] OR "social cohesion"[tiab:~0] OR "social cohesiveness"[tiab:~0] OR "social cohesive"[tiab:~0] OR "social organization"[tiab:~0] OR "social organism"[tiab:~0] OR "social organizational"[tiab:~0] OR "social organized"[tiab:~0] OR "social organisation"[tiab:~0] OR "social organised"[tiab:~0])) OR ("community cohesion"[tiab:~3] OR "community cohesiveness"[tiab:~3] OR "community cohesive"[tiab:~3] OR "community participation"[tiab:~3] OR "community participative"[tiab:~3] OR "community participant"[tiab:~3] OR "community participants"[tiab:~3] OR "community participate"[tiab:~3] OR "community participatory"[tiab:~3])) OR (((("neighborhood cohesion"[tiab:~0]) OR ("neighborhood cohesiveness"[tiab:~0])) OR ("neighborhood cohesive"[tiab:~0])) OR ("social relationships"[tiab]) OR ("social network*" [tiab]) OR ("collective efficacy"[tiab]) OR ("civil society"[tiab]) OR ("informal social control"[tiab]) OR ("neighborhood disorder"[tiab] OR "neighbourhood disorder"[tiab]) OR ("social disorganization"[tiab] OR "social disorganisation"[tiab]) OR (anomie[tiab]) OR ("social support"[tiab]) OR ("social participation"[tiab]) OR (trust[tiab]) OR ("emotional support"[tiab]) OR ("psychosocial support"[tiab]) OR ("community capital"[tiab]) OR ("social influence"[tiab]) OR ((social context*[tiab] OR social-context*[tiab]))) OR (((((((("Health Status Disparities"[Mesh:NoExp]) OR ("Health Services Accessibility"[Mesh:NoExp])) OR ("Health Equity"[Mesh:NoExp])) OR ("healthcare disparit*" [tiab] OR "health-care disparit*" [tiab]) OR ("health status disparit*" [tiab]) OR ("health disparit*" [tiab]) OR ("health inequalit*" [tiab]) OR ("health inequit*" [tiab]) OR ("medically underserved"[tiab]))</p>	
Latinoamérica y el Caribe	4	<p>((("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms]</p>	1 272 079



		OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR (("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields])	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	0

ANEXO 2. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA PARA EFICACIA Y SEGURIDAD



ANEXO 3. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Comparing the efficacy and safety of second-line therapies for advanced hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis of phase III trials (41)	Diferente intervención
2	Efficacy and safety of second-line therapies for advanced hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis of randomized controlled trials (42)	Diferente intervención
3	Sequencing of systemic therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review and Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials (48)	Diferente población (tratamiento de primera línea)
4	Efficacy and safety of frontline systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): A network meta-analysis of landmark phase III trials (49)	Diferente población (tratamiento de primera línea)
5	Molecular targeted therapy and immunotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and Bayesian network meta-analysis based on randomized controlled trials (50)	Diferente control: sorafenib
6	Comparative efficacy and safety of systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and network meta-analysis (43)	Diferente población (tratamiento de primera y segunda línea)
7	Second-line treatments for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis (51)	Diferente intervención
8	Comparative efficacy and safety for second-line treatment with ramucirumab, regorafenib, and cabozantinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma progressed on sorafenib treatment: A network meta-analysis (52)	Diferente intervención
9	Evidence-Based Management of Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials (2002–2020) (53)	Diferente población (tratamiento de primera y segunda línea)
10	Non-surgical management of advanced hepatocellular carcinoma: A systematic review by cancer care Ontario (54)	Diferentes comparadores.
11	Optimizing Survival and the Changing Landscape of Targeted Therapy for Intermediate and Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review (55)	Diferentes comparadores e intervenciones.
12	A systematic review and network meta-analysis of second-line therapy in hepatocellular carcinoma (56)	Diferente intervención.
13	Comparative efficacy of secondline treatments for advanced hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis (57)	Abstract
14	Systematic literature review of trials assessing recommended systemic treatments in hepatocellular carcinoma (58)	Otras intervenciones y comparaciones.

ANEXO 4. RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACION DE LA CALIDAD METODOLOGICA Y DEL RIESGO DE SESGO

Anexo 4.1: Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la herramienta RoB 1.0 de Cochrane

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Sobrevida global (seguimiento hasta 45 meses)	Abou-Alfa (2018)							
Calidad de vida	No se encontraron estudios que reportaran evidencia para el análisis del desenlace.							
Eventos adversos serios (Mediana de duración de tratamiento: 3.8 meses en el grupo de intervención y 2 meses en el grupo de comparación)	Abou-Alfa (2018)							
Eventos adversos grado 3 y 4 (Mediana de duración de tratamiento: 3.8 meses en el grupo de intervención y 2 meses en el grupo de comparación.)	Abou-Alfa (2018)							

Abreviaturas utilizadas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

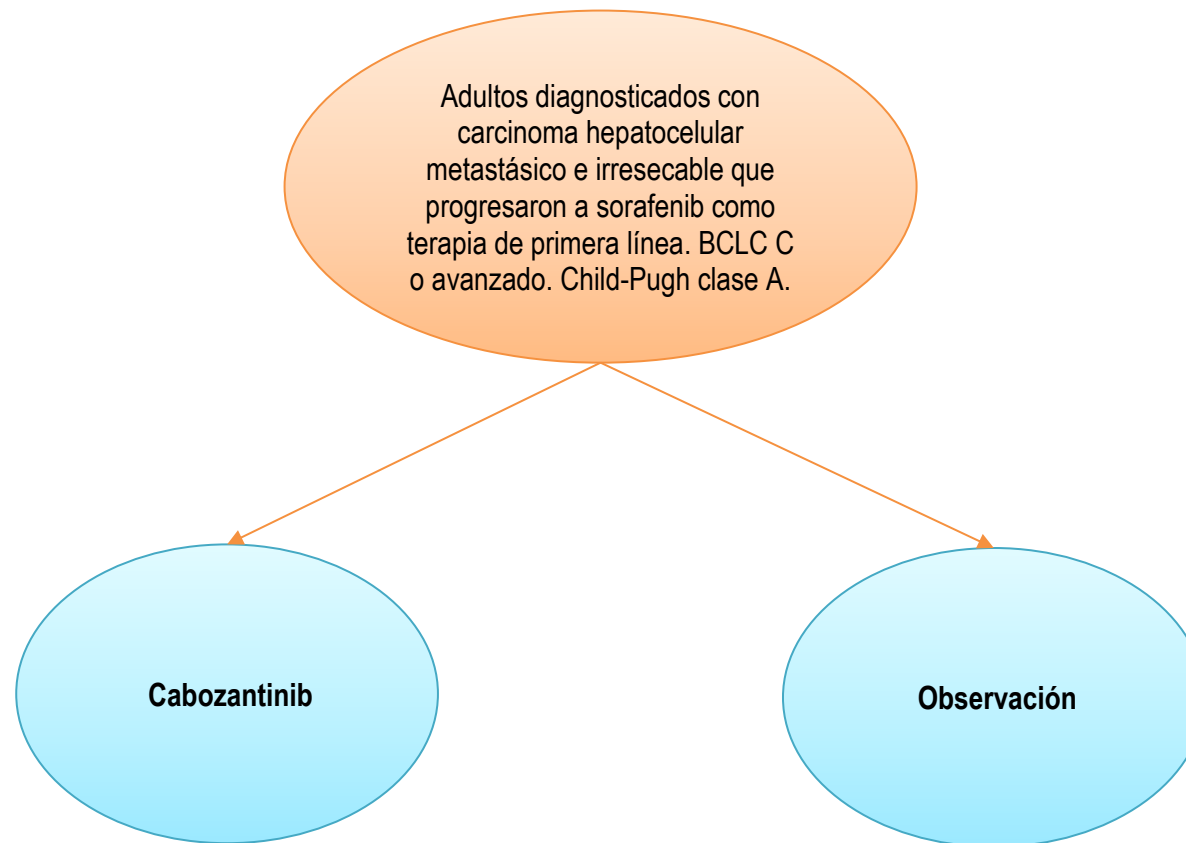
*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.

a: No se consideraron a toda la población con intención a tratar para el análisis de seguridad. No se incluyeron a 3 en el grupo de intervención (0.6%).

b: Los desenlaces de seguridad (eventos adversos serios, eventos adversos grados 3 y 4) no fueron primarios ni secundarios. Esto implica que la recolección de datos podría no haber seguido un protocolo riguroso. Ello deriva en la posibilidad de sesgo de reporte selectivo o inconsistencias en cómo se recolectaron y definieron los eventos. Asimismo, no hubo una planificación formal del análisis estadístico y estos pudieron ser analizados de forma descriptiva sin análisis por subgrupo o sin control de confusión. Por tanto, las comparaciones pueden presentar diferencias de duración de tratamiento, exposición, o pérdida de seguimiento.

ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

Anexo 5.1: Variantes clínicas de la PICO



Anexo 5.2: Costos de la enfermedad

PATOLOGIA					
Carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea. BCLC C o avanzado. Child-Pugh clase A. + Observación					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Cant	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	25	100%	31.49	787.25
85027	HEMOGRAMA COMPLETO	25	100%	27.00	675.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	25	100%	18.00	450.00
84156	PROTEINAS TOTALES SUERO	25	100%	12.00	300.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	25	100%	23.00	575.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	25	100%	11.00	275.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	25	100%	11.00	275.00
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA	25	100%	21.00	525.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	25	100%	11.00	275.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	25	100%	18.00	450.00
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	25	100%	11.00	275.00
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	25	100%	12.00	300.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	25	100%	9.00	225.00
84520	UREA	25	100%	12.00	300.00
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	25	100%	8.00	200.00
81001	ORINA: EXAMEN COMPLETO	25	100%	5.00	125.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	7	100%	241.33	1 689.32
74160.01	TOMOGRFIA COMPUTARIZADA DE ABDOMEN SUPERIOR CON CONTRASTE	7	100%	274.45	1 921.16
75194	TEM DE ABDOMEN INFERIOR CON CONTRASTE	7	100%	252.80	1 769.62
70460	TEM DE CEREBRO CON CONTRASTE	7	100%	233.92	1 637.47
43258	ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA	1	100%	150.00	150.00
76706	ECOGRAFIA ABDOMINAL SUPERIOR	4	100%	49.00	196.00
Subtotal					13 375.83
Medicamentos					



Código	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
-	-	-	-	-	-	-	-	
Subtotal								0.00
Total								13 375.83

PATOLOGIA

Carcinoma hepatocelular metastásico e irrecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea. BCLC C o avanzado. Child-Pugh clase A. + Cabozantinib

ESQUEMA DE MANEJO CLINICO**Procedimientos médicos**

Código	Denominación	Cant	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	13	100%	31.49	409.37
85027	HEMOGRAMA COMPLETO	13	100%	27.00	351.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	13	100%	18.00	234.00
84156	PROTEINAS TOTALES SUERO	13	100%	12.00	156.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	13	100%	23.00	299.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	13	100%	11.00	143.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	13	100%	11.00	143.00
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMIL TRANSFERASA	13	100%	21.00	273.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	13	100%	11.00	143.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	13	100%	18.00	234.00
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	1	100%	11.00	11.00
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	13	100%	12.00	156.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	13	100%	9.00	117.00
84520	UREA	13	100%	12.00	156.00
82803.01	AGA (GASES EN SANGRE ARTERIAL)	13	100%	51.56	670.28
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	13	100%	8.00	104.00
81001	ORINA: EXAMEN COMPLETO	13	100%	5.00	65.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	4	100%	241.33	965.33
74160.01	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE ABDOMEN SUPERIOR CON CONTRASTE	4	100%	274.45	1 097.81
75194	TEM DE ABDOMEN INFERIOR CON CONTRASTE	4	100%	252.80	1 011.21



70460	TEM DE CEREBRO CON CONTRASTE	4	100%	233.92	935.70
76706	ECOGRAFIA ABDOMINAL SUPERIOR	3	100%	49.00	147.00
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	1	4%	31.49	1.21
91212	PARACENTESIS TERAPÉUTICA EVACUATORIA TOTAL	1	4%	117.66	4.53
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	2	5%	11.00	1.08
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	2	5%	31.49	3.10
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	2	12%	11.00	2.59
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	2	12%	31.49	7.42
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	2	3%	18.00	1.08
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	2	3%	11.00	0.66
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	2	3%	31.49	1.89
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	1	10%	31.49	3.10
96365	INFUSION CORTA	1	10%	69.55	6.85
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	2	4%	31.49	2.29
85027	HEMOGRAMA COMPLETO	2	4%	27.00	1.97
71010	RADIOGRAFIA DE TORAX FRONTAL (1)	1	3%	30.00	0.96
94799.02	OXIGENOTERAPIA	1	3%	9.00	0.29
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	1	3%	31.49	1.01
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	1	2%	31.49	0.54
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	1	1.1%	31.49	0.34
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	2	17%	31.49	10.65
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	1	2%	31.49	0.54
96365	INFUSION CORTA	1	2%	69.55	1.19
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	2	16%	31.49	9.98
93784	MONITOREO AMBULATORIO DE LA PRESION ARTERIAL	2	16%	164.00	51.97
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	1	2%	31.49	0.67
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	2	3%	31.49	2.16

Subtotal**7 939.79****Medicamentos**

Código	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
53691	CABOZANTINIB	60mg	TAB		365	100%	393.34	143 569.10
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		20	44%	0.09	0.77
04034	IBUPROFENO	400mg	TAB		12	69%	0.06	0.51

*Investigar para proteger la salud*

01203	BETAMETASONA	50mg/100g	CRM	15g	1	30%	1.25	0.37
02891	DIMENHIDRINATO	50mg	TAB		2	29%	0.05	0.03
03713	FUROSEMIDA	40mg	TAB		10	4%	0.04	0.02
20036	SALES DE REHIDRATACIÓN ORAL	20.5g/L	PLV		2	10%	0.54	0.11
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		28	10%	0.09	0.24
05873	SODIO CLORURO	900mg/100mL	INY	1L	1	10%	3.48	0.34
16771	MÁSCARA DE OXÍGENO SIMPLE DESCARTABLE ADULTO		UND		1	3%	4.40	0.14
15334	CÁNULA BINASAL PARA OXÍGENO ADULTO		UND		1	3%	1.19	0.04
08140	OXÍGENO MEDICINAL 99.5%	99.5%	GAS	m3	1	3%	2.00	0.06
06231	TRAMADOL CLORHIDRATO	50mg/mL	INY	1mL	21	2%	0.36	0.13
04743	METOCLOPRAMIDA CLORHIDRATO	5mg/mL	INY	2mL	21	2%	0.20	0.07
06231	TRAMADOL CLORHIDRATO	50mg/mL	INY		21	1.1%	0.36	0.08
04743	METOCLOPRAMIDA CLORHIDRATO	5mg/mL	INY	2mL	21	1.1%	0.20	0.04
01203	BETAMETASONA	50mg/100g	CRM	15g	1	17%	1.25	0.21
05590	PREDNISONA	50mg	TAB		5	17%	0.19	0.16
00497	ALUMINIO HIDRÓXIDO + MAGNESIO HIDRÓXIDO	300 - 400 mg/5mL	SUS	150 mL	1	2%	4.00	0.07
25003	AGUA DESTILADA	1L	UND		1	2%	1.30	0.02
05063	NISTATINA	100000 UI/mL	SUS	12mL	2	2%	2.97	0.10
05986	SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA	200 mg + 40 mg/5mL	SUS	60 mL	1	2%	1.60	0.03
01522	CAPTOPRIL	25mg	TAB		15	16%	0.03	0.07
04743	METOCLOPRAMIDA CLORHIDRATO	5mg/mL	INY	2mL	15	2%	0.20	0.06
02891	DIMENHIDRINATO	50mg	TAB		5	2%	0.05	0.005
Subtotal								143 572.79
Total								151 512.58

ANEXO 6. LISTADO DE PARTICIPANTES EN EL PROCESO DE VALORACIÓN DE LA ETS Y FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

Nº	Nombres y Apellidos	Profesión / experticia	Institución de procedencia	Rol en el proceso
1	Josue LAYME RAMOS	Médico cirujano	INS/CETS	Equipo metodológico
2	Daniela CACERES PEREZ	Economista	INS/CETS	Equipo metodológico
3	Stefany SALVADOR SALVADOR	Obstetra	INS/CETS	Revisor metodológico
4	Sergio GOICOCHEA LUGO	Médico cirujano	INS/CETS	Coordinador metodológico
5	Fatima Yamila LAINES GONZALES	Administradora en Salud	INS/CETS	Coordinadora de gestión
6	Jorge Alonso ZEGARRA CARDENAS	Médico, especialista en oncología	IREN CENTRO	Médico especialista solicitante de la ETS. Integrante del Grupo de Trabajo
7	Mónica CALDERON ANTICONA	Médico, especialista en oncología	RON	Integrante del Grupo de Trabajo
8	Martha Gladys MIRANDA ANDRADE	Químico farmacéutico	DPCAN	Integrante del Grupo de Trabajo
9	María Emilia LEDEZMA CARBAJAL	Químico farmacéutico	DIGEMID	Integrante del Grupo de Trabajo
10	Sherly Katherine FIGUEROA MATURRANO	Licenciada en enfermería	IAFAS SIS	Integrante del Grupo de Trabajo
11	Ruben Dario HERMOZA IBAÑEZ	Médico, especialista en oncología	IAFAS ESSALUD	Integrante del Grupo de Trabajo
12	Miguel Armando ZUÑIGA OLIVARES	Médico, especialista en gestión	IAFAS SALUDPOL	Integrante del Grupo de Trabajo

ANEXO 7. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS

Se presenta el análisis los intereses declarados por cada participante en la ETS-EMC

Nombres y Apellidos	Rol en la ETS-EMC	Tipo de interés(es) declarados	Limitación para la participación
Josue LAYME RAMOS	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Daniela CACERES PEREZ	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Stefany SALVADOR SALVADOR	Revisor metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Sergio GOICOCHEA LUGO	Coordinador metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Fatima Yamila LAINES GONZALES	Administradora en Salud	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Jorge Alonso ZEGARRA CARDENAS	Integrante del grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Mónica CALDERON ANTICONA	Integrante del grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Martha Gladys MIRANDA ANDRADE	Integrante del grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
María Emilia LEDEZMA CARBAJAL	Integrante del grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Sherly Katherine FIGUEROA MATURRANO	Integrante del grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Ruben Dario HERMOZA IBAÑEZ	Integrante del grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Miguel Armando ZUÑIGA OLIVARES	Integrante del grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna

ANEXO 8. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN (ETD)
PREGUNTA:

¿Debería usarse cabozantinib como terapia sistémica subsecuente en pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea, BCLC C o avanzado, Child-Pugh clase A?

Población:	Pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea, BCLC C o avanzado, Child-Pugh clase A.
Intervención:	Cabozantinib como terapia sistémica subsecuente
Comparador:	Observación
Desenlaces principales / Tipo de desenlace	Críticos <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Eventos adversos serios • Calidad de vida Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos grados 3 y 4
Contexto:	Establecimiento de salud del sector público del país
Perspectiva:	Sistema de salud público
Conflictos de interés:	Los miembros del grupo de trabajo declararon no tener ningún conflicto de interés en relación con la tecnología a evaluar.

EVALUACIÓN:

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Necesidad clínica - <u>No existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUDME (necesidad no cubierta).</u> - Existe alternativa de tratamiento (necesidad cubierta).	- En el PNUME no se cuenta con ningún otro fármaco para cubrir la necesidad de esta población.	Los representantes del grupo de trabajo valoraron, por unanimidad, este criterio como “no existe alternativa” considerando que las opciones terapéuticas recomendadas por las guías internacionales no se encuentran disponible en PNUME o sus listas complementarias.
Efectos deseables ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados? - Trivial - Pequeño - Moderado - Grande - Varía - <u>No lo sé</u>	Sobrevida global (% de muertes) Cereza muy baja, magnitud no cuantificable. HR: 0.74 (IC 95%: 0.59 a 0.92) Efecto deseable: no cuantificable	Los representantes de RON e IPRESS SOLICITANTE emitieron el juicio de “moderado”, debido a que el estudio presenta una sobrevida global a favor de la intervención y que no existen muchas posibilidades de tratamiento de segunda línea para la población evaluada en nuestro medio. El representante de IAFAS ESSALUD emitió el juicio de “pequeño”, debido a que el

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<p>Efectos indeseables <i>¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Grande - Moderado - Pequeño - Trivial - Varía - No lo sé 	<p>Eventos adversos serios (% de eventos) Certeza baja, magnitud moderada RR: 1.35 (IC 95%: 1.12 a 1.64)</p> <p>Efecto indeseable: moderado</p>	<p>estudio presentado menciona efectos deseables, pero estos no son óptimos. Finalmente, el juicio global para el efecto deseable, por mayoría simple, fue el “no lo sé”.</p> <p>Los representantes de RON e IPRESS SOLICITANTE emitieron el juicio de “pequeño”, debido a que el estudio evaluado es de doble ciego y que siguió un monitoreo cercano. Los representantes de RON e IPRESS solicitante emitieron el juicio de “pequeño”, debido a que el estudio evaluado es de doble ciego y que siguió un monitoreo cercano. Adicionalmente, el representante de la IPRESS solicitante argumentó en base a juicio personal que en muchos casos fue probablemente necesario suspender la intervención para que los eventos adversos fueran manejados. Por otro lado, la representante de DPCAN, emitió el juicio de “no lo sé”, debido a que la confiabilidad del estudio es limitada. Finalmente, el juicio global para el efecto deseable, por mayoría simple, fue el “moderado”.</p>
<p>Certeza de la evidencia <i>¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Muy baja - Baja - Moderada - Alta - Ningún estudio incluido 	<ul style="list-style-type: none"> - La certeza global de la evidencia fue calificada como “muy baja”, para los efectos deseables y efectos indeseables. <p>Certeza global de la evidencia: MUY BAJA</p>	<p>Ninguna.</p>
<p>Balance de efectos <i>¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - El balance de la magnitud de los efectos deseables (desconocido) en 	<p>Los representantes de RON e IPRESS SOLICITANTE emitieron el juicio de “favorece a la intervención”, en base a los juicios individuales emitidos</p>

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<p><i>intervención o al comparador?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Favorece a la intervención - Varía <p>- No lo sé</p>	<p>comparación con la magnitud de los efectos indeseables (moderado); y la certeza global de la evidencia (muy baja) determinado por el grupo de trabajo fue:</p> <p>No lo sé</p>	<p>previamente. Adicionalmente, resaltaron que la intervención representa una oportunidad de cronificar la patología y no solamente brindar cuidados paliativos. Los representantes de IAFAS ESSALUD y DPCAN emitieron el juicio de “no favorece a la intervención ni a la comparación”, en base los juicios individuales que emitieron en los criterios previos. Finalmente se decidió por mayoría simple que el balance de efectos entre los beneficios y daños era “no lo sé”.</p>
<p>Nivel de innovación</p> <ul style="list-style-type: none"> - TS no innovadora - TS innovadora 	<p>Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría la opción de “tecnología sanitaria no innovadora” debido a que no cumple con la definición operacional mencionada en el documento técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo”.</p>	<p>Los representantes de IAFAS ESSALUD, RON, IPRESS SOLICITANTE emitieron su voto como “TS innovadora”, en base a juicios personales.</p>
<p>Equidad</p> <p><i>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Reducida - Probablemente reducida - Probablemente ningún impacto <p>- Probablemente aumentada</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumentada - Varía <p>- No lo sé</p>	<p>El grupo de trabajo deliberó sobre los siguientes argumentos:</p> <p>No se hallaron estudios que reporten el impacto del uso de cabozantinib en la equidad en salud en la población de interés.</p> <p>La administración de cabozantinib es por vía oral una vez al día. Para algunos miembros del grupo de trabajo esto supondría un impacto en la equidad ya que los pacientes podrían acceder al medicamento al igual que otros pacientes en el sector privado, además el tratamiento es ambulatorio.</p>	<p>Los representantes de IAFAS SIS, IAFAS ESSALUD y IPRESS SOLICITANTE, emitieron el juicio de “probablemente aumentada”, debido a que existen IAFAS privadas que se encuentran brindando la tecnología sanitaria a pacientes con la condición en cuestión; y el hecho de implementar la intervención probablemente aumente la equidad en los pacientes del sector sanitario público. La representante de la RON emitió el juicio de “aumentado”, ya que existe desigualdades entre los seguros públicos y privados en la cobertura de medicamentos de alto costo. Los representantes de DIGEMID, IAFAS SIS, SALUDPOL y DPCAN emitieron su voto como “no lo sé”, debido a que no se encontraron estudios específicos que evaluaran equidad en la población de interés y posteriormente a la evaluación de las preguntas orientadoras.</p>

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<p>Recursos necesarios <i>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Costos extensos - Costos moderados - Costos y ahorros mínimos - Ahorros moderados - Ahorros extensos - Varía - No lo sé 	<p>El análisis de recursos necesarios (costos) determinó que la diferencia de costos entre la intervención (cabozantinib) y el comparador (observación) fue de S/. 138 136.75. Por lo que el grupo de trabajo consideró por unanimidad como “costos extensos”.</p>	<p>Si bien es cierto que en la actualidad no hay información que pueda definir lo que es costo extenso para diferenciarlo de costo moderado, teniendo en cuenta la normativa vigente sobre alto costo de una tecnología sanitaria definida por 9 UIT (S/. 46 350), siguiendo la metodología de umbrales de GRADE y la experiencia de grupos de trabajo internacionales que elaboran GPC, se consideró al segundo umbral como el doble del primer umbral. Por tanto, podemos definir operacionalmente el umbral de costos extensos en 18 UIT (S/. 92 700). Habiendo definido estos parámetros, se procedió a la votación de los resultados económicos.</p>
<p>Costo-efectividad <i>¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la intervención o a la comparación?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece ni a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Varía - Ningún estudio incluido 	<p>El equipo metodológico no encontró evidencia de estudios de costo-efectividad de esta tecnología sanitaria en la región. Considerando ello, el grupo de trabajo decidió por unanimidad calificar este criterio como “ningún estudio incluido”</p>	<p>Ninguna.</p>

RESUMEN DE JUICIOS

Criterios	Juicios						
	Existe alternativa				No existe alternativa		
Necesidad clínica	Existe alternativa				No existe alternativa		
Efectos deseables	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	No lo sé
Efectos indeseables	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	No lo sé
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja		Moderada	Alta		Ningún estudio incluido
Balance de los efectos	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	No lo sé
Nivel de innovación	TS no innovadora				TS innovadora		
Equidad	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
Recursos necesarios	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé
Costo-efectividad	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Ningún estudio incluido

TIPO DE RECOMENDACIÓN

RECOMENDACIÓN EN CONTRA
No se recomienda el uso

REDACCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN**a. Recomendación formulada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC**

En pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea, BCLC-C o avanzado, Child-Pugh clase A; no se recomienda el uso de cabozantinib como terapia sistémica subsecuente (**Recomendación en contra de la intervención basada en una certeza global de la evidencia “muy baja”**).

Comentarios: La recomendación formulada por los representantes del grupo de trabajo se realizó mediante votaciones ante la ausencia de consenso.

b. Justificación

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables es incierto.	En pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular metastásico e irresecable que progresaron a sorafenib como terapia de primera línea, BCLC-C o avanzado, Child-Pugh clase A; la magnitud de los beneficios de brindar cabozantinib como terapia sistémica subsecuente fue incierta y la magnitud de los daños de brindar cabozantinib como terapia sistémica subsecuente fue moderada. Considerando la certeza de evidencia, el grupo de trabajo consideró que el balance de efectos fue desconocido.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue determinada como "muy baja".	Se tomó en cuenta que la certeza de la evidencia de los desenlaces críticos para la toma de decisión.
Tipo de desenlace evaluado	Los desenlaces críticos corresponden a desenlaces finales.	La recomendación fue emitida considerando los efectos de los desenlaces críticos se sobrevivió global y eventos adversos serios. Todos fueron desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido	No se hallaron estudios de costo-efectividad válidos en el contexto local y regional.
Recomendación en contra del uso de la intervención basada en certeza global de la evidencia muy baja.		