



# **Eficacia relativa de Palbociclib y Ribociclib en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico.**

***Comparación Indirecta.***

Valle Corpas, M

Eficacia relativa de Palbociclib y Ribociclib en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Comparación indirecta. Margarita Valle Corpas, Ruth Ubago Pérez, Héctor Acosta García. – Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2018.

16 p; 24 cm. (Serie: Síntesis de evidencia: medicamentos)

ISBN: 978-84-17163-14-3

1. Cáncer de mama / Farmacoterapia. 2. Inhibidores CDK4/6 3. Comparación indirecta I. Ubago Pérez, R II. Acosta García, H III. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Edita: **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

[www.aetsa.org](http://www.aetsa.org)

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio Arena 1. Planta baja.

41020, Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-17163-14-3

**Cita sugerida:** Valle Corpas M, Ubago Pérez R, Acosta García H. Eficacia relativa de Palbociclib y Ribociclib en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Comparación indirecta. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2018.

## Autoría

**Margarita Valle Corpas.** *Farmacéutica Interna Residente de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario San Cecilio (Granada).*

**Ruth Ubago Pérez.** *Doctora en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.*

**Héctor Acosta García.** *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.*

### **Contribución de los autores:**

MVC y RUP han llevado a cabo el planteamiento de la pregunta de investigación y la búsqueda bibliográfica. Han realizado la selección de estudios, la valoración de la calidad metodológica de los estudios incluidos, extracción de datos, síntesis e interpretación de los resultados, comparación de estudios, realización de la comparación indirecta, así como el establecimiento de las conclusiones del informe. HAG ha realizado la comparación indirecta y establecimiento de las conclusiones del informe.

Los autores han revisado y aprobado el informe final.

### **Conflicto de interés:**

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

## Índice

Índice.....	4
1. Introducción.....	5
2. Objetivo .....	7
3. Metodología .....	8
4. Resultados .....	9
5. Discusión.....	13
6. Conclusiones.....	14
7. Referencias .....	15

Este informe proporciona una evaluación comparada de fármacos mediante una comparación indirecta al no existir evidencia de ensayos directos (“*head to head*”) sobre determinados fármacos que han recibido recientemente la autorización de comercialización en nuestro país. También, sobre fármacos comercializados con anterioridad para los que se aprueban nuevas indicaciones de uso. Se enfocan principalmente a medicamentos de ámbito hospitalario y tienen como objetivo servir como herramienta de ayuda a profesionales y grupos implicados en la evaluación y posicionamiento terapéuticos de estos fármacos.

## 1. Introducción

El cáncer de mama es el tumor maligno más común en mujeres en el mundo. Aproximadamente un 5 % de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama presenta metástasis a distancia al diagnóstico, y se estima que un 30 % de las diagnosticadas en un estadio precoz experimentarán una recurrencia con metástasis<sup>1</sup>.

El tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor hormonal (ER) positivo y factor de crecimiento de tipo epidérmico humano 2 (HER2) negativo, depende del estado climatérico de las pacientes. En pacientes postmenopáusicas la primera línea de tratamiento se basa fundamentalmente en terapia endocrina con tamoxifeno o inhibidores de la aromataasa (IA) de tercera generación (anastrozol, letrozol o exemestano), pudiéndose incluir como segunda opción altas dosis de fulvestrant. La quimioterapia quedaría reservada para casos hormono-refractarios y para enfermedad de evolución rápida o sintomática que amenace la vida del paciente<sup>2</sup>.

Los inhibidores CDK4/6, palbociclib y ribociclib, han sido recientemente aprobados en combinación con terapia endocrina para el tratamiento del cáncer de mama avanzado ER positivo HER2 negativo en mujeres que no han recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada en base a los resultados de dos estudios fase III que mostraron una mejora de la supervivencia libre de progresión (SLP) en combinación con letrozol frente a letrozol en monoterapia. Sin embargo, los datos de supervivencia global (SG) están todavía inmaduros.

Palbociclib y ribociclib fueron aprobados por la Agencia Europea del Medicamento con las siguientes indicaciones:

-Palbociclib: en combinación con un IA como terapia inicial o con fulvestrant, en mujeres que hayan recibido terapia hormonal previa, para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con ER positivo y HER2 negativo en mujeres pre y postmenopáusicas<sup>3</sup>.

-Ribociclib: en combinación con un IA para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con ER positivo y HER2 negativo como terapia endocrina inicial<sup>4</sup>.

Dada la falta de ensayos directos (“*head to head*”) que comparen los inhibidores de CDK4 / 6, realizar una comparación indirecta podría ser una alternativa para explorar la eficacia relativa de estos fármacos. Las comparaciones indirectas de tratamientos (CIT) son enfoques para evaluar el efecto relativo del tratamiento cuando dos o más intervenciones no se han comparado directamente. Una comparación indirecta ajustada es aquella que se ajusta de acuerdo con los resultados de su comparación directa con un control / comparador común a fin de preservar la fuerza de los ensayos aleatorizados.

La evidencia empírica indica que los resultados de la comparación indirecta ajustada generalmente son consistentes con los resultados de las comparaciones directas<sup>5</sup>. Además de la consistencia, para poder realizar una comparación indirecta ajustada hay que tener en cuenta las asunciones de homogeneidad y de similitud (clínica y metodológica). En ausencia de

ensayos directos, una comparación indirecta ajustada es uno de los métodos destacados de estimar el efecto del tratamiento entre dos intervenciones, aunque con una mayor incertidumbre que en los ensayos controlados aleatorios directos *head to head*. Por todo ello, se realizó una comparación indirecta ajustada de palbociclib-letrozol *versus* ribociclib-letrozol.

Estos enfoques se utilizan cada vez más por las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS), ya que los medicamentos nuevos y los existentes deben evaluarse en el contexto de toda la evidencia clínica disponible<sup>6</sup>.

## 2. Objetivo

El objetivo principal de este informe fue comparar la eficacia relativa de palbociclib-letrozol y ribociclib-letrozol en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado ER positivo HER2 negativo que no habían recibido terapia sistémica previa para la enfermedad avanzada a través de las comparaciones indirectas ajustadas de tratamientos.

### 3. Metodología

Para la identificación de los estudios relevantes publicados se llevó a cabo una búsqueda (19 julio 2017) en las bases de datos MEDLINE (a través de PUBMED), *The Cochrane Library* y *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Se utilizaron términos libres. También se hicieron búsquedas en web de la *European Medicines Agency* (EMA) y en las Agencias de ETS.

Los estudios incluidos en esta revisión respondieron a la pregunta de investigación formulada en formato PICOD (D) (*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*) y expuesta a continuación:

-Población: mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado ER positivo, HER2 negativo que no hayan recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada.

-Intervención: palbociclib o ribociclib en combinación con un inhibidor de aromatasas.

-Comparador: inhibidor de aromatasas.

-Resultados: supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP) y tasa de respuesta global.

-Diseño de estudio: ensayo clínico controlado aleatorizado.

Dos evaluadores, de forma independiente, realizaron la selección de los artículos, la lectura crítica, la extracción de datos y la síntesis cualitativa y cuantitativa de los resultados.

Para evaluar el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) seleccionados se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane<sup>7</sup>.

En las comparaciones indirectas ajustadas se consideran tanto la homogeneidad como la similitud clínica y metodológica<sup>5</sup>. Finalmente, las comparaciones indirectas ajustadas se realizaron en función de los efectos relativos de cada fármaco frente a un comparador común siguiendo el método propuesto por Bucher *et al.* 1997<sup>8</sup>. Se utilizó el software de comparaciones indirectas desarrollado por la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) para el cálculo de la tasa de riesgo (*Hazard ratio* [HR] y riesgo relativo [RR]) (IC 95 %)<sup>8,9</sup>.

## 4. Resultados

Se localizaron un total de 88 referencias, de las cuales 2 cumplieron los criterios de inclusión (uno para cada combinación de medicamentos) correspondientes a cada uno de los ECA pivotaes (Finn *et al.* 2016<sup>10</sup> para palbociclib más letrozol y Hortobagyi *et al.* 2016<sup>11</sup> para ribociclib más letrozol). Los dos ECA tuvieron el mismo comparador.

El estudio de Finn *et al.* 2016<sup>10</sup> fue un ensayo fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego en el cual se evaluó la superioridad de la combinación de palbociclib y letrozol frente a letrozol en monoterapia en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado ER positivo, HER2 negativo que no han recibido tratamiento sistémico previo. Este estudio incluyó a 666 pacientes y utilizó la SLP como variable primaria de eficacia. Las principales características del ensayo pivotal de palbociclib, sus resultados, análisis del riesgo de sesgo, así como sus principales fortalezas y limitaciones pueden consultarse con detalle en el informe de síntesis de evidencia “Palbociclib en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Eficacia y seguridad” publicado por la AETSA<sup>2</sup>.

El estudio de Hortobagyi *et al.* 2016<sup>11</sup> fue un ensayo fase III, multicéntrico, internacional, aleatorizado y doble ciego en el cual se evaluó la superioridad de la combinación de ribociclib y letrozol frente a letrozol en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama recurrente o metastásico ER positivo, HER2 negativo que no han recibido tratamiento sistémico previo. El ensayo incluyó a 668 pacientes. La variable primaria de eficacia fue la SLP cuyos resultados fueron actualizados en enero de 2017, recogidos en el EPAR<sup>12</sup>.

Ambos estudios tuvieron bajo riesgo de sesgo excepto en el dominio de datos de resultado incompletos, que tienen un riesgo de sesgo incierto.

El resumen de las características clave de ambos ensayos se muestra en la tabla 1. De esta manera, se demostraron que las suposiciones de similitud y homogeneidad fueron ciertas.

Para evaluar la eficacia relativa de ambos fármacos, se seleccionaron las variables clínicas comunes de los 2 estudios: SLP y tasa de respuesta global. No se seleccionó la SG porque no se habían publicado los resultados finales de esta en ninguno de los dos estudios.

Los resultados de eficacia para las variables seleccionadas se muestran en la tabla 2. Los resultados de la comparación indirecta ajustada revelaron que:

- SLP: el HR (IC 95 %) de palbociclib-letrozol frente a ribociclib-letrozol fue de 1,15 (0,82 – 1,61), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambas combinaciones en términos de SLP.
- Tasa de respuesta global: el RR (IC 95 %) de palbociclib-letrozol frente a ribociclib-letrozol fue de 0,82 (0,60 – 1,11), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambas combinaciones en términos de tasa de respuesta global.

Tabla 1. Resumen de las características principales de los ensayos clínicos seleccionados de palbociclib letrozol y ribociclib letrozol para la comparación indirecta.

	ECA Palbociclib-letrozol vs. letrozol <sup>10</sup>	ECA Ribociclib-letrozol vs. letrozol <sup>11</sup>
<b>N</b>	666	668
<b>Ratio</b>	2:1	1:1
<b>Criterios de inclusión</b>	Mujeres postmenopáusicas con cancer de mama avanzado ER positivo, HER2 negativo que no han recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada. Estado funcional <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) de 0-2. Presencia de enfermedad medible de acuerdo a los criterios RECIST, versión 1.1 o lesiones solo en hueso.	Mujeres postmenopáusicas con cancer de mama localmente confirmado, ER positivo, HER2 negativo, recurrente o metastásico que no han recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada. Pacientes con ECOG 0-1. Presencia de enfermedad medible de acuerdo a los criterios RECIST, versión 1.1 o al menos una lesion predominantemente en hueso. Función medular adecuada.
<b>Variable primaria</b>	Supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador de acuerdo a los criterios RECIST, version 1.1, o muerte durante el estudio.	Supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada localmente de acuerdo a los criterios RECIST, version 1.1.
<b>Variables secundarias</b>	Supervivencia global. Respuesta objetiva (definida como respuesta completa confirmada o respuesta parcial). Duración de la respuesta. Beneficio clínico (definido como la suma de la tasa de respuesta total y parcial, y enfermedad estable durante 24 semanas o más). Variables reportadas por el paciente. Efectos farmacocinéticos. Seguridad. Evaluación de biomarcadores tisulares.	Supervivencia global. Tasa de respuesta global (respuesta completa o parcial). Beneficio clínico (definido como la suma de la tasa de respuesta total y parcial, y enfermedad estable o respuesta no completa/enfermedad no progresiva ≥ 24 semanas). Seguridad. Calidad de vida. Farmacocinética. Biomarcadores de respuesta o resistencia.
<b>Características basales de los pacientes (grupo tratamiento vs. grupo control)</b>	Mediana de edad, años: 62 vs. 61	Mediana de edad, años: 62 vs. 63
	Raza, n/n total (%): Blancos: 344/444 (77,5) vs. 172/222 (77,5) Asiáticos: 65/444 (14,6) vs. 30/222 (13,5) Negros: 8/444 (1,8) vs. 3/222 (1,4) Otros: 27/444 (6,1) vs. 17/222 (7,7)	Raza, n/n total (%): Blancos: 269/334 (80,5) vs. 280/334 (83,8) Asiáticos: 28/334 (8,4) vs. 23/334 (6,9) Negros: 10/334 (3,0) vs. 7/334 (2,1) Otros: 27/334 (8,1) vs. 24/334 (7,2)
	ECOG, n/n total (%): 0: 257/444 (57,9) vs. 102/222 (45,9) 1: 178/444 (40,1) vs. 117/222 (52,7) 2: 9/444 (2,0) vs. 3/222 (1,4)	ECOG, n/n total (%): 0: 205/334 (61,4) vs. 202/334 (60,5) 1: 129/334 (38,6) vs. 132/334 (39,5)

	<p>Estadio de la enfermedad al diagnóstico, n/n total (%):                      I: 51/444 (11,5) vs. 30/222 (13,5)                      II: 137/444 (30,9) vs. 68/222 (30,6)                      III: 72/444 (16,2) vs. 39/222 (17,6)                      IV: 138/444 (31,1) vs. 72/222 (32,4)                      Otros o datos perdidos: 10/444 (2,3) vs. 1/222 (0,5)</p>	<p>Estadio de la enfermedad al diagnóstico, n/n total (%):                      0: 7/334 (2,1) vs. 6/334 (1,8)                      I: 55/334 (16,5) vs. 48/334 (14,4)                      II: 98/334 (29,3) vs. 107/334 (32,0)                      III: 58/334 (17,4) vs. 62/334 (18,6)                      IV: 115/334 (34,4) vs. 108/334 (32,3)                      Desconocidos: 0 vs. 3/334 (0,9)                      Datos perdidos: 1/334 (0,3) vs. 1/334 (0,1)</p>
	<p>Intervalo libre de enfermedad, n/n total (%):                      Enfermedad metastásica reciente: 167/444 (37,6) vs. 81/222 (36,5)                      ≤12 meses: 99/444 (22,3) vs. 48/222 (21,6)                      &gt;12 meses: 178/444 (40,1) vs. 93/222 (41,9)</p>	<p>Intervalo libre de enfermedad, n/n total (%):                      Enfermedad diagnosticada recientemente: 114/334 (34,1) vs. 113/334 (33,8)                      Enfermedad existente: 220/334 (65,9) vs. 221/334 (66,2)                      ≤12 meses: 4/334 (1,2) vs. 10/334 (3,0)                      &gt;12 meses hasta ≤24 meses: 14/334 (4,2) vs. 15/334 (4,5)                      &gt;24 meses: 202/334 (60,5) vs. 195/334 (58,4)</p>
	<p>Localización de la enfermedad, n/n total (%):                      Visceral: 214/444 (48,2) vs. 110/222 (49,5)                      No visceral: 230/444 (51,8) vs. 112/222 (50,5)                      Solamente en hueso: 103/444 (23,2) vs. 48/222 (21,6)</p>	<p>Localización de las metástasis, n/n total (%):                      Mama: 8/334 (2,4) vs. 11/334 (3,3)                      Hueso: junto con otras localizaciones: 246/334 (73,7) vs. 244/334 (73,1)                      exclusivamente: 69/334 (20,7) vs. 78/334 (23,4)                      Vísceras: 197/334 (59,0) vs. 196/334 (58,7)                      Ganglios linfáticos: 133/334 (39,8) vs. 123/334 (36,8)                      Otros: 35/334 (10,5) vs. 22/334 (6,6)</p>
	<p>Número de sitios con presencia de la enfermedad, n/n total (%):                      1: 138/444 (31,1) vs. 66/222 (29,7)                      2: 117/444 (26,4) vs. 52/222 (23,4)                      3: 112/444 (25,2) vs. 61/222 (27,5)                      ≥4: 77/444 (17,3) vs. 43/222 (19,4)</p>	<p>Número de lugares con metástasis, n/n total (%):                      0: 2/334 (0,6) vs. 1/334 (0,3)                      1: 100/334 (29,9) vs. 117/334 (35,0)                      2: 118/334 (35,3) vs. 103/334 (30,8)                      ≥3: 114/334 (34,1) vs. 113/334 (33,8)</p>
<b>Grupo tratamiento</b>	<p>Palbociclib (125 mg oral una vez al día durante 21 días seguido de 7 días de descanso) and letrozol (2,5 mg oral una vez al día de forma continua)</p>	<p>Ribociclib (600 mg oral una vez al día durante 21 días, seguido de 7 días de descanso) and letrozol (2,5 mg oral una vez al día de forma continua).</p>
<b>Grupo control</b>	<p>Placebo (vía oral una vez al día durante 21 días, seguidos de 7 días de descanso) and letrozol (2,5 mg oral una vez al día de forma continua).</p>	<p>Placebo (vía oral una vez al día durante 21 días, seguidos de 7 días de descanso) and letrozol (2,5 mg oral una vez al día de forma continua).</p>
<b>Diseño del estudio</b>	<p>No se permitió el cruzamiento entre los grupos de estudio.                      Se permitieron reducciones de dosis de palbociclib o placebo debido a eventos adversos.                      No se permitieron reducciones de dosis de letrozol.</p>	<p>No se permitió el cruce de tratamientos.                      Se permitieron reducciones de dosis de ribociclib para manejar los eventos adversos relacionados con el tratamiento.                      No se permitieron reducciones de dosis de letrozol.</p>
<b>Duración del estudio (duración para la evaluación de</b>	<p>La mediana de duración del seguimiento fue de 23 meses.</p>	<p>El primer análisis se basó en 297 eventos. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 20,1 meses (enero 2016). Se realizó un segundo análisis actualizado de la SLP en el momento del segundo análisis intermedio de la supervivencia global (enero 2017).</p>

las variables) (duración del seguimiento)		
--	--	--

Tabla 2. Resultados de eficacia.

	SLP			Tasa de respuesta global		
	Tratamiento, mediana (meses) (IC 95 %)	Control, mediana (meses) (IC 95 %)	HR (IC 95 %)	Tratamiento, % (IC 95 %)	Control, % (IC 95 %)	RR* (IC 95 %)
<b>Palbociclib-letrozol vs. letrozol (Finn et al. 2016<sup>10</sup>)</b>	24,8 (22,1 — NA)	14,5 (12,9 — 17,1)	0,653 (0,505 — 0,844) <i>p</i> = 0,000532	42,1 (37,5 — 46,9)	34,7 (28,4 — 41,3)	1,21 (0,98 — 1,50)
<b>Ribociclib-letrozol vs. letrozol (Hortobagyi et al. 2016<sup>11</sup>)†</b>	25,3 (23,0 — 30,3)	16,0 (13,4 — 18,2)	0,568 (0,457 — 0,704) <i>p</i> = 9,63X10 <sup>-8</sup>	42,5 (37,2 — 47,8)	28,7 (23,9 — 33,6)	1,48 (1,20 — 1,83)
<b>Comparación indirecta de tratamientos</b>						
<b>Palbociclib-letrozol vs. ribociclib-letrozol</b>	<b>SLP</b> HR (IC 95 %) 1,15 (0,82 — 1,61)			<b>Tasa de respuesta global</b> RR (IC 95 %) 0,82 (0,61 — 1,10)		

SLP: supervivencia libre de progression, HR: hazard ratio, RR: riesgo relativo, IC: intervalo de confianza, NA: No alcanzado.

\* RR calculado por los autores.

† Análisis actualizado con los datos de la fecha de corte de enero de 2017.

## 5. Discusión

Debido a la similitud de los 2 ECA localizados fue posible hacer una comparación indirecta ajustada entre palbociclib y ribociclib en pacientes con cáncer de mama avanzado ER positivo, HER2 negativo sin tratamiento sistémico previo.

La validez interna de los resultados fue alta. Los estudios fueron muy similares respecto a las características de los pacientes incluidos, a la forma en que se definieron y se midieron los resultados, a los requisitos del protocolo que incluyeron las intervenciones concomitantes permitidas, así como a los procedimientos de seguimiento. Todo ello le aporta robustez a este estudio. Asimismo, como no había evidencia directa con la que comparar no fue posible evaluar la consistencia de la comparación indirecta.

Entre las limitaciones de este informe se puede destacar que Finn *et al.* 2016<sup>10</sup> incluyeron pacientes con un estado funcional ECOG = 2 mientras que estos pacientes fueron excluidos en el estudio de Hortobagyi *et al.* 2016<sup>11</sup>. Sin embargo, pocos pacientes con ECOG = 2 fueron finalmente incluidos en el estudio de palbociclib. Respecto al estadio del cáncer de mama de los pacientes en el momento de entrada en el estudio, no hubo datos sobre los pacientes del estudio de Finn *et al.* 2016<sup>10</sup>. No obstante, ambos estudios recogieron el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico del cáncer de mama, siendo similares en ambos estudios.

Dada la falta de comparaciones tanto directas como indirectas relacionadas con estos fármacos, este informe podría contribuir a la evidencia disponible hasta el momento. Sin embargo, son necesarios ensayos directos *head to head* para seleccionar la mejor opción de tratamiento, ya que sería la forma más idónea para comparar la efectividad de las combinaciones consideradas.

## 6. Conclusiones

La comparación indirecta ajustada realizada en este informe muestra que no existen diferencias estadísticamente significativas en términos de eficacia, a nivel de SLP y tasa de respuesta global, entre palbociclib-letrozol y ribociclib-letrozol en pacientes con cáncer de mama avanzado ER positivo, HER2 negativo sin tratamiento sistémico previo. Sin embargo, se debería diseñar un ensayo independiente en el que se comparasen directamente ambos fármacos para confirmar estos resultados.

## 7. Referencias

1. Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM). Guía GEICAM de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama metastásico. Guía resumida 2015. [Internet]. Madrid: Comuniland; 2015 [consultado 12.07.2017]. URL:[http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_538\\_AF%20GUIA%20GEICAM\\_resumida.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_538_AF%20GUIA%20GEICAM_resumida.pdf)
2. Acosta García H, García Estepa R. Palbociclib en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Eficacia y seguridad. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2017.
3. European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion. Ibrance® (palbociclib)[Internet]. Londres: EMA; sep 2016. Procedure number: EMA/CHMP/597497/2016. [consultado 11.07.2017]. URL:[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/003853/WC500217199.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/003853/WC500217199.pdf)
4. European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion. Kisqali® (ribociclib) [Internet]. Londres: EMA; junio 2017 [consultado 11.07.2017]. Procedure number: EMA/CHMP/383155/2017 URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/004213/WC500229893.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004213/WC500229893.pdf)
5. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Guidance document on reporting indirect comparisons. [Internet]. Ottawa: CADTH; 2015. [consultado 25.07.2017]. URL:[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/MH0003\\_Guidance\\_on\\_IDC\\_Reporting.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/MH0003_Guidance_on_IDC_Reporting.pdf)
6. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Guideline comparators & comparisons: Direct and indirect comparisons. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA; febrero 2013. [consultado 24.07.2017]. [http://www.eunethta.eu/sites/default/files/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Comparators%20%26%20Comparisons%20%20Direct%20and%20indirect%20comparisons\\_Amended%20JA1%20Guideline\\_Final%20Nov%202015.pdf](http://www.eunethta.eu/sites/default/files/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Comparators%20%26%20Comparisons%20%20Direct%20and%20indirect%20comparisons_Amended%20JA1%20Guideline_Final%20Nov%202015.pdf)
7. Higgins JPT, Green S(ed). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011][Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011. [consultado 19.07.2017]. URL: <http://www.cochrane-handbook.org>
8. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol, 1997;50(6):683-91.
9. Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Treatment Comparisons (ITC) [software on internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologie in Health; 2012. <https://www.cadth.ca/resources/itc-user-guide>
10. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016 Nov;17;375(20):1925-36.

11. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer N Engl J Med 2016;375:1738-48.
12. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report. Kisqali® (ribociclib) [Internet]. Londres: EMA; Aug 2017. Procedure number: EMEA/H/C/004213/0000. [consultado 06.09.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004213/WC500233999.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004213/WC500233999.pdf)