

**Evaluación de efectividad y seguridad de  
abemaciclib en el tratamiento del cáncer de  
mama avanzado o metastásico  
(Pacientes hormosensibles)**

**Versión 1**

**Octubre 2022**

## **Autores**

### **Metodólogos**

Jahir Alexander Soto Mora. FT, MSc en epidemiología. Investigador de Medicina Basada en la Evidencia-NeuroEconomix.

Lina María Gómez Espitia. MD, especialista en Epidemiología, MSc Epidemiología. Directora de Medicina Basada en Evidencia - NeuroEconomix.

Lina María Rincón. Flga, MSc(c) Epidemiología Clínica. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia – NeuroEconomix.

Jimena García. QF, MSc en Epidemiología. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia – NeuroEconomix.

Pieralessandro Lasalvia.MD, PhD(c) en Epidemiología Clínica. Director Técnico – NeuroEconomix.

Camilo Castañeda-Cardona. MD. Neurólogo. Director de proyectos – NeuroEconomix.

Diego Rosselli. MD. Neurólogo. Director general – NeuroEconomix.

### **Expertos clínicos**

- Carlos Castro. Médico especialista en oncología, actual director médico-científico de la liga contra el cáncer
- Diego Ballén. Médico especialista en oncología.

### **Expertos metodólogos**

- Juan Pablo Alzate. Médico, MSc en epidemiología, PhD (c) en oncología
- Juan Carlos Barreto. Médico, Esp en epidemiología, MSc en epidemiología.

### **Experto en la tecnología**

- Mayli Riveros. Química farmacéutica, MSc en Farmacoeconomía.

### **Pacientes y/o representantes**

- Paciente de sexo femenino, edad 42 años, con diagnóstico de cáncer de mama, desde hace aproximadamente 1 año.

### **Entidad que solicita la evaluación**

Esta evaluación de efectividad clínica y seguridad se realizará por solicitud de Eli Lilly, Colombia.

### **Fuentes de financiación**

Eli Lilly, Colombia

### **Conflictos de interés**

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de efectividad y seguridad.

### **Declaración de independencia editorial**

El desarrollo del presente protocolo se realizó de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

### **Derechos de autor**

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son del grupo desarrollador integrado por los autores. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

### **Correspondencia**

Para emitir comentarios sobre este protocolo, facilitar evidencia o información complementaria, escriba a:

**NeuroEconomix. Calle 45 # 9-42 oficina 403**

**<http://www.neuroeconomix.com/> - [jsoto@neuroeconomix.com](mailto:jsoto@neuroeconomix.com) o [lgomez@euroeconomix.com](mailto:lgomez@euroeconomix.com)**

## 1. Objetivo y alcance de la evaluación

### 1.1. Objetivo

Determinar la efectividad clínica y seguridad de abemaciclib en el tratamiento de mujeres adultas (hormonosensibles) con cáncer de mama avanzado o metastásico, de acuerdo con las recomendaciones definidas en el manual metodológico del IETS (1).

### 1.2. Alcance

En esta evaluación de tecnología se contrastarán los beneficios clínicos (efectividad clínica) y los riesgos (seguridad) asociados al uso de abemaciclib en el tratamiento de mujeres adultas (hormonosensibles) con cáncer de mama avanzado o metastásico. Esta evaluación es relevante para informar la toma de decisiones en salud.

## 2. Pregunta de evaluación

La presente evaluación se desarrollará con base en los lineamientos establecidos en el *Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica y seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud* del IETS (1), y estará enmarcada en la siguiente pregunta de investigación:

*En pacientes mujeres adultas ( $\geq 18$  años), con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, positivo para el receptor hormonal y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, posmenopáusicas o premenopáusicas (que reciben supresión de la función ovárica), no tratadas previamente con terapia hormonal, o que han progresado en un tiempo  $> 12$  meses desde la finalización de la terapia hormonal, ¿Cuál es la efectividad clínica y seguridad de abemaciclib en combinación con un inhibidor de la aromatasa comparado con palbociclib en combinación con un inhibidor de la aromatasa y ribociclib en combinación con un inhibidor de la aromatasa, en términos de supervivencia libre de progresión, supervivencia global, tasa de respuesta objetiva, tasa de beneficio clínico, duración de la respuesta, calidad de vida, cualquier evento adverso, eventos adversos serios y discontinuación debido a un evento adverso?*

Para formular la pregunta de evaluación se siguieron los siguientes pasos:

- Se identificaron posibles comparadores mediante la revisión de grupos farmacológicos, de acuerdo con la información del centro colaborador de la OMS para la metodología de estadísticas de medicamentos, a través de la página [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/).
- Se consultaron los registros sanitarios vigentes y en trámite de renovación de la página del INVIMA para las tecnologías e indicación de interés.
- Delimitación de la población, los comparadores y los desenlaces a través de la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica y evaluación de tecnologías en salud, en las siguientes fuentes:
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
  - American College of Physicians (ACP)
  - National Guideline Clearinghouse (NGC)
  - Guidelines International Network (GIN)
  - New Zealand Guidelines Group (NZGG)
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
  - Organización Mundial de la Salud (OMS)
  - Ministerio de Salud y Protección Social - IETS
  - GuíaSalud
  - Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud
  - European Society for Medical Oncology
  - American Society of Clinical Oncology
  - National Comprehensive Cancer Network®
  - Cuenta de Alto Costo
  - Uptodate

Además, se complementó la consulta con una búsqueda dirigida de revisiones sistemáticas, revisiones narrativas y estudios primarios. También, se revisó la batería de desenlaces en salud propuesta por el International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) y la base de datos de la iniciativa COMET (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials), para construir un listado preliminar de desenlaces.

Los documentos principales consultados para la definición de los componentes de la pregunta de investigación, se presentan a continuación:

- NICE. Abemaciclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer. 2019 (2).
- ASCO. Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. 2021 (3).

- ESMO. Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. 2021(4).
- European Medicines Agency (EMA). ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO: Abemaciclib. 2022 (5).
- NCCN. Guidelines Version 4.2022 Breast Cancer. 2022 (6).

Esta pregunta fue validada por dos médicos especialistas en oncología, dos médicos magísteres en epidemiología, una química farmacéutica, magíster en farmacoeconomía y cuatro metodólogos expertos en evaluación y síntesis de evidencia científica. Así mismo, se capturaron las preferencias de los pacientes en relación con los desenlaces de interés.

En la Tabla 1 se presenta la pregunta de investigación desagregada en cada uno de sus componentes empleando la estructura PICOT “Población, Intervención, Comparación, Desenlaces (del inglés outcomes) y Tipos de estudios seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación.

*Tabla 1 Pregunta de evaluación en estructura PICOT.*

|                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Población</b><br><br>Los pacientes que son candidatos al uso de las intervenciones bajo estudio                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes mujeres (<math>\geq 18</math> años) con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, positivo para el receptor hormonal y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, posmenopáusicas o premenopáusicas (con supresión de la función ovárica), no tratadas previamente con terapia hormonal, o que han progresado en un tiempo <math>&gt;12</math> meses desde la finalización de la terapia hormonal.</li> </ul> |
| <b>Intervención</b><br><br>La tecnología en salud de interés                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abemaciclib en combinación con un inhibidor de la aromatasa</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Comparación</b><br><br>Las alternativas disponibles para el manejo de la condición de salud, que son comparables con la tecnología de interés, o aquellas estrategias metodológicas empleadas como grupo de control | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Palbociclib en combinación con un inhibidor de la aromatasa</li> <li>• Ribociclib en combinación con un inhibidor de la aromatasa</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Desenlaces (del inglés outcomes)</b><br><br>Los componentes del estado clínico o funcional de los pacientes, que son atribuibles al uso de las tecnologías (incluyendo los efectos benéficos y dañinos)             | Efectividad clínica: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervivencia libre de progresión</li> <li>• Supervivencia global</li> <li>• Tasa objetiva de respuesta</li> <li>• Tasa de beneficio clínico</li> <li>• Duración de la respuesta</li> <li>• Calidad de vida</li> </ul> Seguridad:                                                                                                                                                                                                        |

|                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Descontinuación debido a eventos adversos</li> <li>Eventos adversos serios</li> <li>Cualquier evento adverso</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Subgrupos de interés</b>                                                                                               | <p>Si se encuentran datos disponibles:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Metástasis hepática (si/no)</li> <li>ECOG (0,1)</li> <li>Raza (caucásicos/blancos, afrodescendientes, asiáticos)</li> <li>Número de órganos afectados: de acuerdo como se presente en la literatura.</li> <li>Ubicación geográfica (Europa, América, Asia)</li> <li>Metástasis (novo/recurrente)</li> <li>Sitio de la metástasis (visceral, hueso, sistema nervioso central, otros)</li> <li>Enfermedad medible (si/no)</li> <li>Edad (&lt;65, ≥65)</li> <li>Estado del receptor de la progesterona (positivo/negativo)</li> <li>Estado del receptor de estrógeno (positivo/negativo)</li> <li>Intervalo sin tratamiento (metastásico de novo, recurrente con intervalo sin tratamiento &lt; 36 meses, recurrente con intervalo sin tratamiento ≥ 36 meses, recurrente sin terapia endocrina adyuvante).</li> </ul> |
| <b>Tipo de estudio</b><br><br>Los diseños epidemiológicos seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación | <p>Se priorizará la selección de revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas panorámicas (overviews, umbrella o globales), incluyendo revisiones con evidencia directa con o sin metanálisis o revisiones con comparaciones indirectas o de comparaciones múltiples ante la ausencia de evidencia directa entre las tecnologías de interés. En caso de no identificar revisiones sistemáticas, se realizará la búsqueda de estudios primarios.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Consideraciones acerca de los comparadores y desenlaces no incluidos en esta pregunta</b>                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguna</li> </ul>                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

### 3. Selección y calificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud

El listado preliminar de desenlaces fue construido considerando las preferencias de los profesionales clínicos y pacientes respecto a los resultados en salud de interés para la toma de decisiones.

La clasificación de la importancia de los desenlaces tanto de efectividad como de seguridad, fue realizada de manera independiente por los expertos técnicos o metodológicos, profesionales clínicos, un experto en la tecnología y un paciente, utilizando la siguiente escala Likert, de acuerdo con la metodología propuesta por el GRADE Working Group.

| 1                                                                                            | 2 | 3 | 4                                                                                             | 5 | 6 | 7                                                                         | 8 | 9 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---------------------------------------------------------------------------|---|---|
| De importancia limitada para la toma de decisiones (no incluidos en el perfil de evidencia). |   |   | Importantes, más no críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia) |   |   | Críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia) |   |   |

Para este proceso, se contó con la participación de dos médicos especialistas en oncología, dos médicos magísteres en epidemiología, una química farmacéutica, magíster en farmacoeconomía y un paciente experto con la condición de interés.

Con base en la puntuación mediana del grupo, cada desenlace se clasificó en una de las tres categorías descritas. Un total de cinco de los desenlaces definidos en la pregunta fueron clasificados como desenlaces críticos, mientras que cuatro desenlaces fueron clasificados como importantes, pero no críticos. Ningún desenlace fue considerado de importancia limitada para la toma de decisiones. La calificación de cada desenlace se presenta en la Tabla 2.

*Tabla 2 Calificación final de la importancia relativa de cada desenlace*

| Desenlace                            | Puntuación mediana del grupo     |
|--------------------------------------|----------------------------------|
| Supervivencia libre de progresión    | 8,5 - Crítico                    |
| Supervivencia global                 | 8 - Crítico                      |
| Tasa de respuesta objetiva           | 5,5 - Importante pero no crítico |
| Tasa de beneficio clínico            | 5 - Importante pero no crítico   |
| Duración de la respuesta             | 6,5– Importante pero no crítico  |
| Calidad de vida                      | 9 - Crítico                      |
| Cualquier evento adverso             | 5 - Importante pero no crítico   |
| Eventos adversos serios              | 8 - Crítico                      |
| Descontinuación por eventos adversos | 7,5 - Crítico                    |

La revisión considerará los desenlaces identificados como críticos e importantes.

#### 4. Criterios de elegibilidad

##### 4.1. Criterios de inclusión

- Población, intervención, comparación, desenlaces, subgrupos de interés y tipo de estudio: según la pregunta PICOT previamente descrita.

- Formato, idioma y fecha de publicación de los estudios

Idioma de publicación: inglés o español.

Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.

- Formato de publicación: se tendrán en cuenta estudios disponibles como publicación completa.

Fecha de publicación:

- Revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.

- Estudios primarios: sin restricción.

- En caso de identificar revisiones sistemáticas y que estas requieran de una actualización, la búsqueda de estudios primarios será actualizada y la inclusión de nuevos estudios primarios estará restringida a los estudios publicados después de la última fecha de búsqueda reportada por la revisión.

- Diseño, calidad metodológica y de reporte

Diseño: se priorizará la selección de revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas panorámicas (*overviews*, *umbrella* o globales), incluyendo revisiones con evidencia directa con o sin metaanálisis o revisiones con comparaciones indirectas o de comparaciones múltiples ante la ausencia de evidencia directa entre las tecnologías de interés. Se tendrán en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar si los estudios corresponden a revisiones sistemáticas. Ante la ausencia de revisiones sistemáticas se incluirán ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Se incluirán estudios que reporten datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.

## 4.2. Criterios de exclusión

- Estudios de escalamiento de dosis.
- Estudios con dosis no aprobadas actualmente por las entidades regulatorias nacionales e internacionales.
- Los estudios publicados únicamente como formato de resumen, debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica y los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final.
- Estudios en curso con datos preliminares.

## 5. Metodología

### 5.1. Búsqueda de estudios

Se llevará a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura por personal entrenado. Todo el proceso se acogerá a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane (7).

#### 5.1.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultarán las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios *In-Process & Other Non-Indexed Citations* y *Daily Update* (plataforma Ovid)
- EMBASE (*Elsevier*)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma Ovid)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - *DARE* (plataforma Ovid)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)
- Health Technology Assessment Database (plataforma Ovid)
- Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
- Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA).

Si se requiere la búsqueda de ensayos controlados aleatorizados, se consultará además de las anteriores, en Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma Ovid) y Clinical Trials. En caso de ser necesario, también debe incluirse la identificación de publicaciones a través del motor de búsqueda Google.

Se diseñará una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave como "breast neoplasms", "breast cancer", "Malignant Tumor of Breast", "Breast Carcinoma", "Breast Tumors", "abemaciclib mesylate", "Verzenio", "CDK 4/6 Inhibitors". La estrategia de búsqueda estará compuesta por vocabulario controlado (MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje

libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementará con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitará empleando filtros validados (propios de cada base de datos). Esta estrategia se adaptará para las diferentes fuentes de información.

Se realizará además una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes: European Medicines Agency (EMA), Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria - Brasil (ANVISA), Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency – Reino Unido (MHRA), Food and Drug Administration - Estados Unidos (FDA), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS, Agencia Salud de Canadá “HC-SC”, Agencia Sanitaria de Australia “TGA”, Agencia Nacional de seguridad de medicamentos y productos de salud “ANSM” de Francia y bases de datos especializadas como Uptodate y lexicomp.

#### **5.1.2. Métodos de búsqueda complementarios**

Además de la búsqueda en las bases de datos mencionadas, se emplearán métodos de búsqueda complementarios como:

- Herramienta “Similar articles” de PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Herramienta “Matrix of Evidence” de Epistemonikos: <https://www.epistemonikos.org/en/>
- Google (como fuente de literatura gris)
- Se enviará un listado de los estudios seleccionados al grupo de expertos temáticos, los productores y comercializadores de la tecnología evaluada y de sus comparadores, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo.
- Se realizará una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.
- Búsqueda de información en las bases de datos especializadas sugeridas por los expertos temáticos.

#### **5.1.3. Actualización de la búsqueda de estudios primarios para las revisiones sistemáticas identificadas**

Las RSL seleccionadas serán objeto de una actualización de la búsqueda de estudios primarios. Se realizará una búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) y WHO International Clinical Trials Registry Platform, empleando las estrategias de búsqueda diseñadas para la evaluación, limitadas por ensayos clínicos y sin restricción de idioma. Las revisiones se actualizarán con estudios publicados entre la fecha de búsqueda de la revisión de publicación más reciente y la fecha actual.

## 5.2. Tamización de referencias y selección de estudios

La tamización de referencias basada en título y resumen, se efectuará por dos revisores de forma independiente. Los desacuerdos entre los pares serán resueltos por consenso. Dos revisores realizarán la selección de estudios verificando los criterios de elegibilidad en el texto completo de las referencias preseleccionadas. Los resultados de estas fases se resumirán mediante un diagrama PRISMA.

## 5.3. Evaluación de la calidad de los estudios

La calidad de los estudios seleccionados será evaluada por dos expertos metodólogos de manera independiente. Los desacuerdos entre los pares serán resueltos por consenso. La evaluación de la calidad se realizará empleando las siguientes herramientas, de acuerdo con los estudios identificados:

- Revisiones sistemáticas de literatura: ROBIS
- Revisiones sistemáticas con ITC (Indirect Treatment Comparison, en español comparación de tratamiento indirecta) o MTC (Mixed Treatment Comparison, en español comparación de tratamientos múltiples): IQWiG.
- Revisiones sistemáticas con ITC (Indirect Treatment Comparison/Network Meta-Analysis) de ISPOR.
- Ensayo controlado aleatorizado: Riesgo de sesgos de Cochrane segunda versión (RoB 2).

## 5.4. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Las características y resultados de los estudios incluidos se reportarán mediante una descripción narrativa, o en tablas de evidencia. Se contemplará la posibilidad de llevar a cabo un metanálisis *de novo*, ante la ausencia de una medida combinada del efecto en las revisiones seleccionadas, o un metanálisis de comparaciones indirectas en caso de no disponer de evidencia directa entre la intervención de interés y sus comparadores, considerando previamente la disponibilidad de estudios primarios con baja heterogeneidad y un comparador común.

La calidad del conjunto de la evidencia será evaluada con el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), para lo cual se incluirá un perfil de evidencia para las comparaciones y desenlaces de interés.

## 6. Preguntas de consulta pública

¿Existen revisiones sistemáticas publicadas o no publicadas que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo? Por favor, adjunte los estudios o cite las fuentes correspondientes.

¿Existe alguna consideración especial acerca del uso de las tecnologías, que sea relevante para esta evaluación?

**Nota:** la información suministrada será analizada e incluida en el reporte final a juicio del grupo desarrollador de la evaluación.

## Referencias

1. Estrada-Orozco K, Cortés-Muñoz A, et al. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. 2022;
2. NICE. Abemaciclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer . 2019;
3. Burstein HJ, Somerfield MR, et al. Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. 2021 Dec 10;39(35):3959–77.
4. Gennari A, André F, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021 Dec 1;32(12):1475–95.
5. European Medicines Agency (EMA). Anexo I ficha técnica o resumen de las características del producto: Abemaciclib. European Medicines Agency (EMA). 2021;
6. Gradishar, et al. NCCN Guidelines Version 4.2022 Breast Cancer. 2022;
7. Higgins J, Thomas J. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. Vol. Version 6.3. 2022.