

INFORMAÇÕES ATUALIZADAS À CERCA DOS INIBIDORES DE CICLINAS (iCDK4/6) NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA METASTÁTICO HR+/HER2-

Inibidores de CDK4/6 combinados com hormonioterapia são o padrão-ouro para o tratamento do câncer de mama localmente avançado ou metastático receptor hormonal positivo (HR+) HER2 negativo, de acordo com as principais diretrizes médicas nacionais [1,2] e internacionais [3,4].

Dessa forma, é necessário que o texto conste as evidências atualizadas da associação dos inibidores de CDK 4/6 com inibidores de aromatase (IA) ou fulvestranto como primeira opção (preferencial) frente às demais opções apresentadas nos quadros, para que reflita o atual posicionamento da comunidade médico-científica, permitindo que toda a paciente do SUS possa se beneficiar com mais vida e com qualidade de vida.

1ª linha de tratamento das pacientes pós-menopáusicas sensíveis à terapia endócrina:

Os três representantes dos inibidores de CDK 4/6 foram estudados em associação aos IA na primeira linha de tratamento na paciente em pós-menopausa (hormonioterapia sensíveis e diagnóstico de novo) em ensaios clínicos randomizados de fase 3 [5-11]. Ribociclibe também foi estudado em associação ao fulvestranto nesse cenário de doença sensível/diagnóstico de novo em mulheres na pós-menopausa [12,13].

Para o desfecho Sobrevida Livre de Progressão (SLP), o conjunto desses dados demonstra benefício clínico e estatisticamente significativo, com redução de risco de progressão variando entre 43% e 46% [5-13].

Entretanto, para o desfecho Sobrevida Global (SG), existem diferenças importantes entre as moléculas nos resultados. Somente ribociclibe foi capaz de comprovar ganhos clínico e estatisticamente significativos em SG para essa população (primeira linha, em pós menopausa e hormonioterapia sensível/diagnóstico de novo), em dois estudos independentes, o MONALEESA-2, em associação aos inibidores de aromatase [5-7], e o MONALEESA-3, em associação ao fulvestranto [12,13]. No MONALEESA-2, a redução de risco significativo para mortalidade foi de 24%, com mediana de sobrevida global de 63,9 meses no grupo ribociclibe + IA versus 51,4 meses para monoterapia com IA + placebo [7]. No MONALEESA-3, a redução do risco de mortalidade foi de 28%, com mediana de sobrevida global de 33,6 meses versus 19,2 no grupo controle, respectivamente [13].

Em relação aos demais representantes da classe, palbociclibe falhou em demonstrar ganhos clínico e estatisticamente significativos na SG nessa população [11], de acordo com os resultados do estudo PALOMA-2 [11]. A mediana de SG foi de 53,9 meses para o grupo tratado com palbociclibe associado aos inibidores de aromatase versus 51,2 meses para o grupo de placebo + inibidores de aromatase, sem significância estatística entre os braços.

Em relação ao abemaciclibe, mais recentemente, no último Simpósio de Câncer de Mama de San Antonio de dezembro de 2023, os resultados do estudo MONARCH-3 também falharam em demonstrar ganho estatisticamente significativo na SG primeira linha, em pós menopausa e hormonioterapia sensível/diagnóstico de novo [11,14,25]. A mediana de SG foi de 66,8 meses para o grupo tratado com abemaciclibe associado à hormonioterapia versus 53,7 meses para o grupo de placebo associado à hormonioterapia, sem significância estatística entre os braços.

1ª linha de tratamento das pacientes pré-menopáusicas sensíveis à terapia endócrina:

Apenas ribociclibe foi avaliado em estudo de fase III exclusivamente desenhado para avaliar sua eficácia em mulheres em pré/peri-menopausa em primeira linha, associado a um IA (letrozol ou anastrozol) no ensaio clínico randomizado de fase 3 MONALEESA-7 [16-19]. Os resultados demonstraram ganho estatisticamente significativo e clinicamente relevante para ambos os principais desfechos clínicos de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG). Em relação à SG, os dados do estudo apresentaram uma redução do risco de morte em 24% [19].

1ª e 2ª linha de tratamento das pacientes pós-menopáusicas resistentes à terapia endócrina:

No tratamento de pacientes em pós-menopausa com resistência primária ou secundária à hormonioterapia ou em segunda linha, os três iCDK 4/6 foram estudados em associação ao fulvestrante em ensaios clínicos randomizados de fase 3 (MONALEESA-3 para ribociclibe, MONARCH-2 para abemaciclibe e PALOMA-3 para palbociclibe). Tais estudos demonstraram benefício estatisticamente e clinicamente significativo em termos de SLP, com redução de risco de progressão variando entre 43% e 54% [12,13,20,23].

Em relação à sobrevida global (SG), somente abemaciclibe e ribociclibe demonstraram ganhos clínicos e estatisticamente significativos para esse desfecho, sendo que palbociclibe demonstrou não haver diferenças significativas em relação ao fulvestrante em monoterapia. Assim, no estudo MONARCH-2, a associação de abemaciclibe + fulvestrante demonstrou uma redução do risco de morte de 24% [20,21]. No estudo MONALEESA-3, a associação de ribociclibe + fulvestrante demonstrou uma redução do risco de morte de 27% [12,13]. Já no estudo PALOMA-3, a associação de palbociclibe + fulvestrante não foi associada ao ganho estatisticamente significativo em SG quando comparado ao grupo placebo + fulvestrante, com mediana de SG no grupo palbociclibe + fulvestrante de 34,9 meses versus 28 meses no grupo placebo + fulvestrante no seguimento de 45 meses [22,23]. No seguimento de mais longo prazo, de 73 meses, uma análise exploratória e não planejada demonstrou a manutenção da magnitude do efeito [24].

Benefício para a gestão

Além do diferencial clínico, ribociclibe é o mais vantajoso para o SUS em termos de questões relacionadas à posologia, logística e implementação da tecnologia. Isso porque os três representantes da classe permitem até duas reduções de dose, que são necessárias para o manejo dos eventos adversos. Porém ribociclibe é o único de apresentação única, de comprimidos de 200 mg. As demais alternativas implicam em trocar a apresentação na ocasião da redução de dose. A conveniência posológica de ribociclibe é justificada, pois o comprimido é de 200mg e todas as três possíveis doses são múltiplas de 200mg.

Por outro lado, se o paciente está em uso ou de abemaciclibe ou de palbociclibe, quando o paciente reduzir dose, haverá a necessidade de aquisição de nova apresentação, porque as apresentações são diferentes conforme as reduções de dose. Assim, abemaciclibe, em sua dose plena, é administrado em duas tomadas diárias de comprimidos de 150 mg, 100mg ou 50 mg. Palbociclibe é administrado em dose plena de um comprimido de 125 mg, 100mg ou 75mg. Ou seja, tanto para abemaciclibe quanto para palbociclibe, o paciente necessitaria da aquisição de uma nova apresentação do medicamento.

O impacto econômico do desperdício e redução de dose pode ser evidenciada por estudos em economia da saúde já publicados, como o trabalho apresentado por pesquisadores em ATS do INC (Instituto Nacional de Cardiologia), que avaliou a custo-efetividade dos inibidores de CDK 4/6 na perspectiva do SUS. Como resultado, demonstrou que, na comparação entre os três inibidores de CDK 4/6, ribociclibe foi o mais custo-efetivo [26].

O relatório consta a seguinte frase na página 39: “Até o presente momento, não há uma comparação direta entre os inibidores CDK4/6 comercialmente disponíveis: palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe. Porém, uma revisão sistemática com meta-análise em rede mostrou que não há superioridade de um agente sobre outro em termos de sobrevida livre de progressão”. Mantê-la dessa forma, sem apresentar todo o contexto, pode levar o médico a concluir que os três representantes da classe são equivalentes, quando na verdade, esse efeito de classe não foi confirmado pelos ensaios clínicos. Os mesmos apresentam magnitudes de efeito similares para o desfecho sobrevida livre de progressão, mas que não se refletiu em ganho de vida para as moléculas palbociclibe, em primeira e segunda linha e abemaciclibe, em primeira lin[07:58, 06/03/2024] Ana Paula Garcia: INFORMAÇÕES ATUALIZADAS À CERCA DOS INIBIDORES DE CICLINAS (iCDK4/6) NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA METASTÁTICO HR+/HER2-

Inibidores de CDK4/6 combinados com hormonioterapia são o padrão-ouro para o tratamento do câncer de mama localmente avançado ou metastático receptor hormonal positivo (HR+) HER2 negativo, de acordo com as principais diretrizes médicas nacionais [1,2] e internacionais [3,4].

Dessa forma, é necessário que o texto conste as evidências atualizadas da associação dos inibidores de CDK 4/6 com inibidores de aromatase (IA) ou fulvestranto como primeira opção (preferencial) frente às demais opções apresentadas nos quadros, para que reflita o atual posicionamento da comunidade médico-científica, permitindo que toda a paciente do SUS possa se beneficiar com mais vida e com qualidade de vida.

1ª linha de tratamento das pacientes pós-menopáusicas sensíveis à terapia endócrina:

Os três representantes dos inibidores de CDK 4/6 foram estudados em associação aos IA na primeira linha de tratamento na paciente em pós-menopausa (hormonioterapia sensíveis e diagnóstico de novo) em ensaios clínicos randomizados de fase 3 [5-11]. Ribociclibe também foi estudado em associação ao fulvestranto nesse cenário de doença sensível/diagnóstico de novo em mulheres na pós-menopausa [12,13].

Para o desfecho Sobrevida Livre de Progressão (SLP), o conjunto desses dados demonstra benefício clínico e estatisticamente significativo, com redução de risco de progressão variando entre 43% e 46% [5-13].

Entretanto, para o desfecho Sobrevida Global (SG), existem diferenças importantes entre as moléculas nos resultados. Somente ribociclibe foi capaz de comprovar ganhos clínico e estatisticamente significativos em SG para essa população (primeira linha, em pós menopausa e hormonioterapia sensível/diagnóstico de novo), em dois estudos independentes, o MONALEESA-2, em associação aos inibidores de aromatase [5-7], e o MONALEESA-3, em associação ao fulvestranto [12,13]. No MONALEESA-2, a redução de risco significativo para mortalidade foi de 24%, com mediana de sobrevida global de 63,9 meses no grupo ribociclibe + IA versus 51,4 meses para monoterapia com IA + placebo [7]. No MONALEESA-3, a redução do risco de mortalidade foi de 28%, com mediana de sobrevida global de 33,6 meses versus 19,2 no grupo controle, respectivamente [13].

Em relação aos demais representantes da classe, palbociclibe falhou em demonstrar ganhos clínico e estatisticamente significativos na SG nessa população [11], de acordo com os resultados do estudo PALOMA-2 [11]. A mediana de SG foi de 53,9 meses para o grupo tratado com palbociclibe associado aos inibidores de aromatase versus 51,2 meses para o grupo de placebo + inibidores de aromatase, sem significância estatística entre os braços.

Em relação ao abemaciclibe, mais recentemente, no último Simpósio de Câncer de Mama de San Antonio de dezembro de 2023, os resultados do estudo MONARCH-3 também falharam em demonstrar ganho estatisticamente significativo na SG primeira linha, em pós menopausa e hormonioterapia sensível/diagnóstico de novo [11,14,25]. A mediana de SG foi de 66,8 meses para o grupo tratado com abemaciclibe associado à hormonioterapia versus 53,7 meses para o grupo de placebo associado à hormonioterapia, sem significância estatística entre os braços.

1ª linha de tratamento das pacientes pré-menopáusicas sensíveis à terapia endócrina:

Apenas ribociclibe foi avaliado em estudo de fase III exclusivamente desenhado para avaliar sua eficácia em mulheres em pré/peri-menopausa em primeira linha, associado a um IA (letrozol ou anastrozol) no ensaio clínico randomizado de fase 3 MONALEESA-7 [16-19]. Os resultados demonstraram ganho estatisticamente significativo e clinicamente relevante para ambos os principais desfechos clínicos de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG). Em relação à SG, os dados do estudo apresentaram uma redução do risco de morte em 24% [19].

1ª e 2ª linha de tratamento das pacientes pós-menopáusicas resistentes à terapia endócrina:

No tratamento de pacientes em pós-menopausa com resistência primária ou secundária à hormonioterapia ou em segunda linha, os três iCDK 4/6 foram estudados em associação ao fulvestranto em ensaios clínicos randomizados de fase 3 (MONALEESA-3 para ribociclibe, MONARCH-2 para abemaciclibe e PALOMA-3 para palbociclibe). Tais estudos demonstraram benefício estatisticamente e clinicamente significativo em termos de SLP, com redução de risco de progressão variando entre 43% e 54% [12,13,20,23].

Em relação à sobrevida global (SG), somente abemaciclibe e ribociclibe demonstraram ganhos clínicos e estatisticamente significativos para esse desfecho, sendo que palbociclibe demonstrou não haver diferenças significativas em relação ao fulvestranto em monoterapia. Assim, no estudo MONARCH-2, a associação de abemaciclibe + fulvestranto demonstrou uma redução do risco de morte de 24% [20,21]. No estudo MONALEESA-3, a associação de ribociclibe + fulvestranto demonstrou uma redução do risco de morte de 27% [12,13]. Já no estudo PALOMA-3, a associação de palbociclibe + fulvestranto não foi associada ao ganho estatisticamente significativo em SG quando comparado ao grupo placebo + fulvestranto, com mediana de SG no grupo palbociclibe + fulvestranto de 34,9 meses versus 28 meses no grupo placebo + fulvestranto no seguimento de 45 meses [22,23]. No seguimento de mais longo prazo, de 73 meses, uma análise exploratória e não planejada demonstrou a manutenção da magnitude do efeito [24].

Benefício para a gestão

Além do diferencial clínico, ribociclibe é o mais vantajoso para o SUS em termos de questões relacionadas à posologia, logística e implementação da tecnologia. Isso porque os três representantes da classe permitem até duas reduções de dose, que são necessárias para o manejo dos eventos adversos. Porém ribociclibe é o único de apresentação única, de comprimidos de 200 mg. As demais alternativas implicam em trocar a apresentação na ocasião da redução de dose. A conveniência posológica de ribociclibe é justificada, pois o comprimido é de 200mg e todas as três possíveis doses são múltiplas de 200mg.

Por outro lado, se o paciente está em uso ou de abemaciclibe ou de palbociclibe, quando o paciente reduzir dose, haverá a necessidade de aquisição de nova apresentação, porque as apresentações são diferentes conforme as reduções de dose. Assim, abemaciclibe, em sua dose plena, é administrado em duas tomadas diárias de comprimidos de 150 mg, 100mg ou 50 mg. Palbociclibe é administrado em dose plena de um comprimido de 125 mg, 100mg ou 75mg. Ou seja, tanto para abemaciclibe quanto para palbociclibe, o paciente necessitaria da aquisição de uma nova apresentação do medicamento.

O impacto econômico do desperdício e redução de dose pode ser evidenciada por estudos em economia da saúde já publicados, como o trabalho apresentado por pesquisadores em ATS do INC (Instituto Nacional de Cardiologia), que avaliou a custo-efetividade dos inibidores de CDK 4/6 na perspectiva do SUS. Como resultado, demonstrou que, na comparação entre os três inibidores de CDK 4/6, ribociclibe foi o mais custo-efetivo [26].

O relatório consta a seguinte frase na página 39: “Até o presente momento, não há uma comparação direta entre os inibidores CDK4/6 comercialmente disponíveis: palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe. Porém, uma revisão sistemática com meta-análise em rede mostrou que não há superioridade de um agente sobre outro em termos de sobrevida livre de progressão”. Mantê-la dessa forma, sem apresentar todo o contexto, pode levar o médico a concluir que os três representantes da classe são equivalentes, quando na verdade, esse efeito de classe não foi confirmado pelos ensaios clínicos. Os mesmos apresentam magnitudes de efeito similares para o desfecho sobrevida livre de progressão, mas que não se refletiu em ganho de vida para as moléculas palbociclibe, em primeira e segunda linha e abemaciclibe, em primeira linha hormonioterapia sensível e pacientes com diagnóstico de novo.

[07:58, 06/03/2024] Ana Paula Garcia: REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gagliato D de M, Kaliks R, Barrios CH, Mayer IA, Zapata L, Buzaid AC. Manual de Oncologia Clínica: Mama. Doença metastática. Man Oncol Clínica do Bras. 2022; .
2. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - Mama: doença metastática. .
(https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/2023/finalizadas/Diretrizes-SBOC-2023--Mama-avanada-v5-FINAL.pdf).
3. Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer☆. Annals of Oncology 2021;32(12):1475-1495. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>.
4. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK . NCCN GUIDELINES FOR TREATMENT OF CANCER - BREAST CANCER. Version 4.2022 — June 21, 2022.
(https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site).
5. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. The New England journal of medicine 2016;375(18):1738-1748. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa1609709.
6. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol 2018;29(7):1541-1547. DOI: 10.1093/annonc/mdy155.
7. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. The New England journal of medicine 2022;386(10):942-950. DOI: 10.1056/NEJMoa2114663.
8. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2017;35(32):3638-3646. (In eng). DOI: 10.1200/jco.2017.75.6155.
9. Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. NPJ breast cancer 2019;5:5. DOI: 10.1038/s41523-018-0097-z.

10. Rugo HS, Finn RS, Dieras V, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2019;174(3):719-729. DOI: 10.1007/s10549-018-05125-4.
11. Slamon DJ, Dieras V, Rugo HS, et al. Overall Survival With Palbociclib Plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2024;JCO2300137. DOI: 10.1200/JCO.23.00137.
12. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018;36(24):2465-2472. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.9909.
13. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2020;382(6):514-524. DOI: 10.1056/NEJMoa1911149.
14. Lilly to Present Final Overall Survival Analysis from the MONARCH 3 Study of Verzenio® (abemaciclib) and Additional Results from Its Breast Cancer Portfolio at the 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium. (<https://www.prnewswire.com/news-releases/lilly-to-present-final-overall-survival-analysis-from-the-monarch-3-study-of-verzenio-abemaciclib-and-additional-results-from-its-breast-cancer-portfolio-at-the-2023-san-antonio-breast-cancer-symposium-302005301.html>).
15. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2016;375(20):1925-1936. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa1607303.
16. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2018;19(7):904-915. (In eng). DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4.
17. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2019;381(4):307-316. DOI: 10.1056/NEJMoa1903765.

18. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± Program and abstracts of the 2020 CTSC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-11, 2020. Abstract PD1-04.

19. Lu YS, Im SA, Colleoni M, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2022;28(5):851-859. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3032.

20. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017;35(25):2875-2884. (In eng). DOI: 10.1200/jco.2017.73.7585.

21. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology* 2019 (In eng). DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.

22. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2016;17(4):425-439. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.

23. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2018;379(20):1926-1936. DOI: 10.1056/NEJMoa1810527.

24. Cristofanilli M, Rugo HS, Im S-A, et al. Overall survival (OS) with palbociclib (PAL) + fulvestrant (FUL) in women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Updated analyses from PALOMA-3. *Journal of Clinical Oncology* 2021;39(15_suppl):1000-1000. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1000.

25. physician's choice combination chemotherapy. Lu Y-S, Mahidin EIBM, Azim H, et al. San Antonio Breast Cancer Symposium 2022; Texas, USA: 6–12 December G-PrftrpIRCtoppwaHH-abctwretv.

26. Schroeder Damico Nascimento Macedo L, Silveira Silva A, Wekmuller França AC, et al. Cost-Utility of the CDK 4/6 Inhibitors for Postmenopausal Women With Luminal Advanced Breast Cancer in Brazil. *Value Health Reg Issues* 2022;31:47-52. (In eng). DOI: 10.1016/j.vhri.2022.02.006.ha hormonioterapia sensível e pacientes com diagnóstico de novo.