Nota Técnica 385202

Data de conclusão: 05/08/2025 08:47:20

Paciente

Idade: 57 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Uruguaiana/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 385202

CID: C50.9 - Neoplasia maligna da mama, não especificada

Diagnóstico: neoplasia maligna da mama, não especificada (C50.9)

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: TRASTUZUMABE DERUXTECANA

Via de administração: IV

Posologia: trastuzumabe deruxtecana 378mg, a cada 21 dias até progressão da doença ou toxicidade limitante

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: TRASTUZUMABE DERUXTECANA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: no SUS, a alternativa seria a quimioterapia convencional oferecida no CACON ou UNACON onde a parte autora encontra-se em tratamento.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: TRASTUZUMABE DERUXTECANA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: TRASTUZUMABE DERUXTECANA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: TRASTUZUMABE DERUXTECANA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O trastuzumabe-deruxtecana é um conjugado de anticorpo e medicamento, onde um inibidor citotóxico da topoisomerase I, derivado da exatecana é covalentemente ligado através de um ligante tetrapeptídico clivável a um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 que tem como alvo o receptor HER2. A ligação desse composto ao receptor HER2 nas células tumorais faz com que a molécula seja internalizada pela célula e consequentemente clivada por meio de enzimas lisossomais, liberando o inibidor da topoisomerase I, que atua causando dano ao DNA levando a morte celular por apoptose (6).
Esse medicamento foi testado em pacientes com câncer de mama HER2 positivo com doença metastática ou irressecável que já haviam recebido dois ou mais tratamentos anti-HER2 (aqui incluídos os tratamentos com trastuzumabe entansina, trastuzumabe e pertuzumabe) no estudo DESTINY-Breast01 (6). Trata-se de um ensaio clínico, de fase 2, com apenas um braço, aberto e multicêntrico. Na primeira parte do estudo, o medicamento foi testado em três diferentes doses com a intenção de avaliar a mais adequada. Na segunda parte do estudo, o trastuzumabe-deruxtecana foi testado em 184 pacientes. Sua administração foi por infusão intravenosa na dose de 5,4 mg/kg a cada três semanas até progressão de doença, óbito, retirada de consentimento ou toxicidade não manejável. Após uma mediana de acompanhamento de 11,1 meses, a resposta à terapia, avaliada independentemente, foi relatada em 112 pacientes (60,9%; IC95% de 53,4 a 68,0) em avaliação por intenção de tratar. A mediana de resposta ao tratamento foi de 14,8 meses (IC95% de 12,7 até não alcançado). O efeito adverso grave mais comum foi a diminuição de neutrófilos (20,7%), anemia (8,7%) e náusea (7,6%).
O DESTINY-Breast02 (continuação do DESTINY-Breast01, citado no parágrafo anterior) é um estudo randomizado, aberto, multicêntrico, de fase 3 (7). Aqui também, as pacientes tinham câncer de mama metastático irressecável ou HER2-positivo, receberam anteriormente trastuzumabe entansina, tiveram progressão da doença, status de desempenho do ECOG de 0 ou 1 e função renal e hepática adequadas. O objetivo foi comparar a eficácia e segurança do trastuzumabe-deruxtecana com o tratamento de escolha do médico assistente nesta população de pacientes. As pacientes foram randomizadas na proporção de 2:1 para receber trastuzumabe-deruxtecana (5,4 mg/kg por via intravenosa uma vez a cada 3 semanas) ou tratamento de escolha do médico usando randomização em bloco. O tratamento de escolha do médico foi capecitabina (1.250 mg/m2; por via oral duas vezes por dia nos dias 1-14) mais trastuzumabe (8 mg/kg por via intravenosa no dia 1 e depois 6 mg/kg uma vez por dia) ou capecitabina (1.000 mg/m2) mais lapatinibe (1.250 mg por via oral uma vez ao dia nos dias 1-21), com esquema de 21 dias (7).
No DESTINY-Breast02, a sobrevida livre de progressão mediana foi de 17,8 meses (IC 95% 14,3 a 20,8) no grupo trastuzumabe-deruxtecana versus 6,9 meses (IC95% 5,5 a 8,4) no grupo de tratamento de escolha do médico (HR 0,36; IC95% 0,28 a 0,45; P<0,0001). Aos 12 meses, a proporção de pacientes que estavam vivos sem progressão da doença foi de 62,3% (IC95% 57,0 a 67,1) com trastuzumabe-deruxtecana versus 27,2% (IC95% 20,1 a 34,8) com tratamento de escolha do médico; enquanto aos 24 meses, 42,2% (IC95% 36,5 a 47,8) versus 13,9%

(IC95% 7,9 a 21,6) estavam vivos sem progressão da doença. A sobrevida global mediana foi de 39,2 meses (IC 95% 32,7–NE) no grupo trastuzumabe-deruxtecana versus 26,5 meses (21,0–NE) no grupo de tratamento de escolha do médico (HR 0,66; IC95% 0,50 a 0,86]; P=0,0021). A proporção de pacientes vivos aos 12 meses foi de 89,4% (IC95% 85,9 a 92,1) com trastuzumabe deruxtecano versus 74,7% (IC95% 67,6 a 80,4) com tratamento de escolha do médico; enquanto aos 24 meses, o correspondente as porcentagens foram de 65,9% (IC95% 60,7 a 70,7) versus 54,3% (IC95% 46,3 a 61,6). Eventos adversos emergentes do tratamento de grau 3 ou superior ocorreram em 213 (53%) pacientes que receberam trastuzumabe-deruxtecana versus 86 (44%) que receberam tratamento de escolha do médico; enquanto a doença pulmonar intersticial relacionada ao medicamento ocorreu em 42 (10%; incluindo dois eventos de morte de grau 5) versus um (<1%) (7).

Um outro estudo (DESTINY-Breast03), de fase 3, multicêntrico, aberto, randomizou 524 pacientes com câncer de mama HER2 positivo metastático, que já haviam sido tratadas com um taxano e trastuzumabe, para tratamento com trastuzumabe-deruxtecana ou trastuzumabe entansina (8). Após um acompanhamento de 12 meses 75,78% das pacientes do grupo trastuzumabe-deruxtecana estavam vivas e sem progressão (IC95% de 69,8 a 80,7%) em comparação a 34,1% (IC95% de 27,7 a 40,5%) no grupo trastuzumabe entansina (HR para morte ou progressão de 0,29; IC95% de 0,22 a 0,37; P<0,001). Já a porcentagem de pacientes que estavam vivas em 12 meses era de 94,1% no grupo trastuzumabe-deruxtecana (IC95% de 90,3 a 96,4%) em comparação a 85,9% (IC95% de 80,9 a 89,7%) no grupo trastuzumabe entansina (HR para morte de 0,55; IC95% de 0,36 a 0,86; com P pré-especificado não alcançado). A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 28,8 meses para o grupo trastuzumabe-deruxtecana e 6,8 meses para o grupo randomizado para trastuzumabe entansina (HR de 0,33, IC95% de 0,26 a 0,43). Além disso, a sobrevida global mediana não foi alcançada em nenhum dos grupos, porém foi superior para o grupo trastuzumabe-deruxtecana (HR de 0,64, IC95% de 0,47 a 0,87). Eventos adversos de qualquer grau relacionados às intervenções foram de 98,1% no grupo randomizado para trastuzumabe-deruxtecana e 86,6% para o grupo trastuzumabe entansina. Além disso, a sobrevida global foi maior no grupo tratado com trastuzumabe deruxtecana, com uma mediana de 52,6 meses, em comparação com 42,7 meses no grupo do trastuzumabe entansina. O perfil de segurança foi semelhante ao observado em estudos anteriores, sem novos relatos de doença pulmonar intersticial ou pneumonite graves (8).

Revisão sistemática com metanálise analisou a segurança e eficácia do trastuzumabe-deruxtecana para câncer de mama metastático HER2 positivo e HER2-baixo identificou sete estudos envolvendo 2.201 pacientes que preencheram os critérios de inclusão (9). A análise combinada revelou que o trastuzumabe-deruxtecana melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão (OR=0,37, IC de 95%: 0,27-0,52), indicando uma eficácia robusta em retardar a progressão da doença. No entanto, o tratamento foi associado a um risco aumentado de anemia (OR=2,10, IC de 95%: 1,36-3,25), fadiga (OR=1,56, IC de 95%: 1,21-2,02), nausea (OR=6,42, IC de 95%: 4,37-9,42), vômito (OR=6,21, IC de 95%: 3,14-12,25), constipação (OR=2,26, IC de 95%: 1,53-3,34) e, notavelmente, doença pulmonar intersticial relacionada ao medicamento (OR=10,89, IC de 95%: 3,81-31,12) .

Ainda o estudo DESTINY-Breast12 avaliou pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo, comparando pacientes com (n=263) e sem metástases no cérebro (n=241) (10). No grupo de pacientes com metástases cerebrais, a sobrevida livre de progressão em 12 meses foi de 61,6% IC95%; 54,9 a 67,6), enquanto a sobrevida livre de progressão no sistema nervoso central em 12 meses foi de 58,9% (IC95% 51,9 a 65,3). No grupo sem metástases cerebrais, a taxa de resposta objetiva ao tratamento foi de 62,7% (IC95% 56,5 a 68,8). Eventos adversos de grau 3 ou superior ocorreram em 51% dos pacientes com metástases cerebrais e

49% daqueles sem metástases cerebrais. A doença pulmonar intersticial ou pneumonite relatada pelos investigadores foi observada em 16% dos pacientes com metástases cerebrais, sendo 3% dos casos de grau 3 ou superior, e em 13% dos pacientes sem metástases cerebrais, com 1% dos casos de grau 3 ou superior.
Os resultados da sequência de estudos DESTINY-Breast demonstram atividade robusta e sustentada do tratamento tanto de forma sistêmica quanto no SNC, reforçando sua indicação para pacientes previamente tratados com câncer de mama metastático HER2-positivo, independentemente da presença de metástases cerebrais ativas ou estáveis.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
TRASTUZUMABE DERUXTECANA	100 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD AMB	72	R$ 13.436,36	R$ 967.417,92

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
O trastuzumabe-deruxtecana é produzido pela empresa Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda sob o nome comercial Enhertu® na forma farmacêutica de pó liofilizado para solução injetável em frascos de 100 mg. A partir de consulta à tabela da CMED, no site da ANVISA, realizada em julho de 2025 e considerando a prescrição médica, foi construída a tabela acima estimando o custo anual do tratamento.
Não estão disponíveis avaliações econômicas para o cenário clínico em tela no contexto brasileiro.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido publicou recomendação sobre uso do trastuzumabe-deruxtecana em adultos com câncer de mama HER2 positivo previamente tratado com pelo menos duas drogas anti-HER2 (11). No documento em que publica a sua decisão, foi avaliado um modelo econômico criado pela própria empresa farmacêutica. Esse modelo é classificado como incerto já que extrapola dados de outros tratamentos utilizados nessa situação clínica. (11). A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) em comparação com capecitabina (um dos tratamentos quimioterápicos que podem ser utilizados nessa situação clínica) foi de £ 47.230 por ano de vida ajustado para qualidade (QALY) ganho baseado no modelo econômico apresentado pelo fabricante. O comitê também avaliou outras análises do grupo de avaliação de evidências e chegou a valores de até £ 78.142 por QALY, sendo que este valor não foi considerado implausível. Após todas essas considerações, o fármaco foi recomendado para uso através do financiamento de um fundo para drogas anti-cancer (Cancer Drug Fund) e apenas mediante acordo comercial que prevê fornecimento do fármaco com desconto confidencial.
O Comitê Pan-canadense de Revisão de Medicamentos Oncológicos (pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee pERC), órgão consultivo pan-canadense nomeado para o CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), avaliou o reembolso

do tratamento com trastuzumabe-deruxtecana apenas para pacientes com câncer de mama irressecável ou metastático HER2 positivo ou para aquelas pacientes que apresentaram progressão de doença dentro de 6 meses do tratamento neoadjuvante ou adjuvante com trastuzumabe e taxano (12). Para o tratamento no cenário metastático as pacientes também não poderiam ter sido expostas a um conjugado de quimioterapia com terapia anti-HER2. Baseado no modelo econômico submetido pela empresa farmacêutica e em listas de preços da medicação o RCEI para o tratamento com trastuzumabe-deruxtecana foi de $274,875 por QALY, valor este que representa 5 vezes a disponibilidade a pagar deste sistema de saúde que é de $50.000. Devido a estes baixos valores de custo-efetividade o reembolso só se daria caso houvesse redução de preço por parte do fornecedor.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: taxa de resposta de cerca de 60% , com aumento de sobrevida global em cerca de 9,9 meses e um ganho em sobrevida livre de progressão de 21,8 meses, em comparação ao tratamento com trastuzumabe entansina.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: TRASTUZUMABE DERUXTECANA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existem evidências de boa qualidade metodológica de que o trastuzumabe-deruxtecana aumentou a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão em pacientes com câncer de mama HER2 positivo com doença metastática ou irressecável já submetidas ao tratamento com drogas anti-HER2. Uma delas é um estudo de fase 3 comparando o trastuzumabe-deruxtecana com o trastuzumabe entansina mostrando-se mais eficaz do que esse último com aumento de 9,9 meses para o desfecho sobrevida global.
Além deste benefício, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas apenas após acordo de redução de preço. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é muito baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do

CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. INCA - Instituto Nacional de Câncer [Internet]. 2023 [citado 6 de abril de 2024]. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil
2. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - PubMed [Internet]. [citado 6 de abril de 2024]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35714673/
3. Overview of the approach to metastatic breast cancer - UpToDate [Internet]. [citado 6 de abril de 2024]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-approach-to-metastatic-breast-cancer?search=cancer%20de%20mama&source=search_result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&display_rank=3
4. Tolaney SM, Krop IE. Mechanisms of trastuzumab resistance in breast cancer. Anticancer Agents Med Chem. março de 2009;9(3):348–55.
5. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ, et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de setembro de 2018;36(26):2736–40.
6. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 13 de fevereiro de 2020;382(7):610–21.
7. André F, Hee Park Y, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges G, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 27 de maio de 2023;401(10390):1773–85.
8. Cortés J, Hurvitz SA, Im SA, Iwata H, Curigliano G, Kim SB, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the DESTINY-Breast03 trial. Nat Med. 2024;30(8):2208–15.
9. Qureshi Z, Altaf F, Jamil A, Siddique R, Fatima E. Safety and Efficacy of Trastuzumab Deruxtecan for Metastatic HER2+ and HER2-low Breast Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. American Journal of Clinical Oncology. 2024 Nov;47(11):535–41.
10. Harbeck N, Ciruelos E, Jerusalem G, Müller V, Niikura N, Viale G, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial. Nat Med. dezembro de 2024;30(12):3717–27.
11. National Institute for Health and Care Excellence. Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies. Technology appraisal guidance [TA704]. [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta704
12. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu) [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0285-Enhertu.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico (Evento 1, LAUDO16, Página 1), datado em

maio de 2025, trata-se de paciente com diagnóstico de câncer de mama em estádio III (CID 10: C50.9), com metástase axilar, confirmado em 05/02/2024. A paciente apresenta imuno-histoquímica com HER2 indeterminado e amplificação do gene HER2 positiva por estudo FISH. Realizou quimioterapia neoadjuvante enquanto aguardava o resultado do exame de FISH e, após esse tratamento, foi submetida à setorectomia da mama esquerda e biópsia do linfonodo sentinela e parassentinelas. Persistiu com doença residual após a quimioterapia e com presença de metástase axilar. Com a confirmação da amplificação do gene HER2, foi iniciado tratamento com trastuzumabe pelo SUS e solicitado judicialmente o pertuzumabe, que até o momento não foi concedido. Além disso, a paciente realiza tratamento com hormonioterapia à base de anastrozol.Com base em exames de imagem realizados em 05/2025, foi evidenciada progressão da doença para o fígado. Neste contexto, pleiteia tratamento paliativo com trastuzumabe deruxtecana.

O câncer de mama é o segundo tipo de neoplasia mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil, ficando atrás apenas do câncer de pele não melanoma. Para o triênio de 2023 a 2025, o número estimado de casos novos de câncer de mama no país é de 73.610 casos, correspondendo a um risco estimado de 66,54 casos novos a cada 100 mil mulheres. É considerado um câncer de bom prognóstico, quando diagnosticado e tratado precocemente. No entanto, quando diagnosticado em estágios avançados, com metástases sistêmicas, é considerado como incurável. O câncer de mama tem seu comportamento e tratamento definidos pela localização, características histopatológicas e imunohistoquímicas do tumor, idade de apresentação e estadiamento. A sobrevida média após cinco anos do diagnóstico, em países desenvolvidos, é de aproximadamente 85%. No Brasil, a sobrevida aproximada é de 80% (1).

As opções terapêuticas do câncer de mama incluem cirurgia do tumor primário, linfonodos regionais e, em casos selecionados, das metástases; radioterapia; hormonioterapia; quimioterapia; e tratamento com drogas alvo tais como anticorpos monoclonais(2). O tratamento sistêmico pode ser prévio (também dito neoadjuvante) ou adjuvante (após a cirurgia e a radioterapia). Quando o status do HER2 é categorizado como positivo está indicada a terapia direcionada a esse alvo. Em mulheres com câncer de mama metastático HER2-positivo, o tratamento objetiva a melhora da qualidade de vida e o aumento da sobrevida, usando terapias que incluem quimioterapia, hormonioterapia e medicações alvo (3).

Embora o trastuzumabe, em combinação com quimioterapia, seja considerado o tratamento de primeira linha para os pacientes com câncer de mama inicial HER2 positivo, aproximadamente 15% dos pacientes terão a progressão da doença após a terapia com trastuzumabe adjuvante(4). Nestes casos de falha ao tratamento de primeira linha tendo como alvo o receptor HER2 e progressão durante ou após a terapia com trastuzumabe e taxano, as diretrizes da American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomendam uma segunda linha de tratamento, também baseada em terapia-alvo para o HER2, combinada à quimioterapia, ou em combinação de duas terapias-alvo HER2(5).