

Nota Técnica 401468

Data de conclusão: 09/09/2025 18:15:47

Paciente

Idade: 32 anos

Sexo: Feminino

Cidade: São Francisco de Paula/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

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

Tecnologia 401468

CID: C50.0 - Neoplasia maligna do mamilo e aréola

Diagnóstico: neoplasia maligna do mamilo e aréola (C50.0)

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 (Enhertu), uso intravenoso. Aplicar 5,4 mg/kg (dose total 367 mg) a cada 21 dias. Por tempo indeterminado até toxicidade limitante ou progressão de doença.

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 irrissecável 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 irrissecável 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 deruxtecana 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), náusea (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 100 MG PO LIOF72			R\$ 13.436,36	R\$ 967.417,92
DERUXTECANA SOL INJ IV CT FA				
VD AMB				

* 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, $PMVG = PF \times (1 - CAP)$. 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 setembro 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 CDA-AMC (Canada's Drug Agency), 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% em um ano com aumento de sobrevida global em 9,9 meses e sobrevida livre de progressão em 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

Referências bibliográficas: 1. INCA - Instituto Nacional de Câncer [Internet]. 2023. 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]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35714673/>

3. Overview of the approach to metastatic breast cancer - UpToDate [Internet]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-approach-to-metastatic-breast-cancer>

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: Segundo laudo (Evento 1, LAUDO2), a parte autora, com 32 anos de idade, possui diagnóstico de neoplasia maligna de mama metastática (receptor de estrogênio positivo em 85%, receptor de progesterona positivo em 2%, HER2-positivo e Ki67 de 30%, Evento 1, EXMMED6). O diagnóstico se deu em dezembro de 2022 (Evento 1, EXMMED7).

Fez tratamento quimioterápico neoadjuvante associado a duplo bloqueio com trastuzumabe + pertuzumabe e depois, em junho de 2023, foi submetida a mastectomia bilateral. Após, seguiu com duplo bloqueio, juntamente com tamoxifeno, até maio de 2024. Exames de julho de 2025 (Evento 1, EXMMED9 e EXMMED15) apresentaram progressão de doença para pulmão e sistema nervoso central. Assim, foi submetida a radioterapia de julho a agosto de 2025. 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 [\(5\)](#).