

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	11.Mai 2021
Stellungnahme zu	Pertuzumab+Trastuzumab (Phesgo)
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.



Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

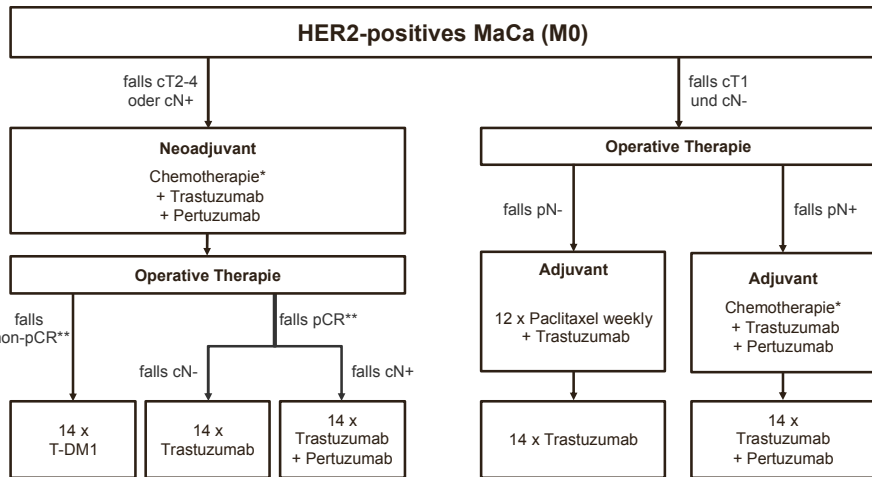
Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) gibt zu den drei Nutzenbewertungen von Phesgo (Kombination aus Trastuzumab und Pertuzumab als subkutane Injektion) mit den Auftragsnummern A21-9, A21-10 und A21-11 folgende Stellungnahme ab.</p> <p>Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau [1]. Die Überexpression des HER2-Rezeptors („HER2-Positivität“) ist per se mit einer schlechteren Prognose im Vergleich zu HER2-negativen Patientinnen vergesellschaftet [2]. Dieser prognostische Nachteil konnte in den letzten beiden Dekaden durch die Etablierung der HER2-zielgerichteten Therapie aufgehoben werden, so dass die HER2-zielgerichtete Therapie mittlerweile elementarer Standard bei der Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms ist [3-5]. Entsprechend wird die HER2-zielgerichtete Therapie bestehend aus Trastuzumab und Pertuzumab in Kombination mit zumindest einer taxan-haltigen Chemotherapie bereits in der neoadjuvanten Therapiesituation beim Mammakarzinom im Frühstadium</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eingesetzt [5-7]. Nach der operativen Therapie wird abhängig vom Ansprechen der neoadjuvanten Systemtherapie die HER2-zielgerichtete Therapie fortgeführt, und zwar je nach Ansprechen und nach initialem Tumorstadium entweder mit Trastuzumab, Trastuzumab in Kombination mit Pertuzumab oder mit Trastuzumab-Emtasine [8, 9]. Lediglich bei sehr kleinen Tumoren (cT1) ohne Lymphknotenbefall (cN0) kann auf die neoadjuvante Therapie verzichtet werden und erst nach der operativen Behandlung eine rein adjuvante Therapie bestehend aus einem Taxan in Kombination mit Trastuzumab erfolgen [10].</p> <p>Der folgende Therapiealgorithmus veranschaulicht die Behandlungsrealität in Deutschland und international, die insbesondere auch von der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie entsprechend empfohlen wird [5]:</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---



*Anthracyclin- und Taxanhaltig (z.B. Epirubicin/Cyclophosphamid gefolgt von Paclitaxel weekly) bzw. anthracyclinfrei (z.B. Docetaxel/Carboplatin oder lediglich Paclitaxel weekly)
 ** pCR = pathologische Komplettremission: ypT0/is und ypN0

Auch in der metastasierten Situation wird aufgrund der überzeugenden Daten der CLEOPATRA-Studie mit einer hochsignifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des progressionsfreien und gesamten Überlebens die Kombination von Trastuzumab und Pertuzumab mit einem Taxan empfohlen, wobei in der klinischen Routine aufgrund der Äquieffektivität zu Docetaxel bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit in der Regel Paclitaxel weekly eingesetzt wird [11, 12].

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Uns liegen drei Dossierbewertungen des Instituts für Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen vor, welche sich mit dem Nutzen der Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab (Phesgo) in unterschiedlichen Therapiesituationen befassen: neoadjuvant, adjuvant und lokal fortgeschritten / metastasiert.</p> <p>Auch wenn die Herangehensweise an die Fragestellung, nämlich die Gegenüberstellung des Wirkstoffs mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, der formalen Methodik des IQWiG entspricht, ist diese in diesem Fall nicht geeignet, um zu beurteilen, ob ein patientenrelevanter Nutzen durch den Einsatz der Fixkombination Phesgo existiert.</p> <p>Sinnvoller wäre aus unserer Sicht eine Gegenüberstellung von Trastuzumab i.v. in Kombination mit Pertuzumab i.v. und der Fixkombination Phesgo.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
A21-10	<p>In der Nutzenbewertung zur neoadjuvanten Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. einem Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) gewählt. Hierzu haben wir zwei Anmerkungen:</p> <p>(1) Erstens widerspricht die Zusammenfassung des Dossiers, die Kombination aus Chemotherapie, Trastuzumab und Pertuzumab hätte einen geringeren Nutzen als die alleinige Gabe von Chemotherapie und Trastuzumab allen nationalen und internationalen Behandlungsrichtlinien [5, 13]. Durch den Einsatz von Pertuzumab kann die Rate an pathologischen Komplettremissionen (pCR-Rate) erhöht werden [6, 7]. Die pCR-Rate ist ein anerkannter und in klinischen Studien regelmäßig verwendeter Surrogatmarker</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>das krankheitsfreie Überleben [14]. Die Überlegenheit der dualen HER2-Blockade (Trastuzumab und Pertuzumab) im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Trastuzumab wurde für das frühe Mammakarzinom zusätzlich im Rahmen der Aphinity-Studie bestätigt [9]. Von hoher Patientenrelevanz ist zudem, dass durch den neoadjuvanten Einsatz von Trastuzumab in Kombination mit Pertuzumab im Vergleich zur alleinigen Trastuzumab-Therapie der Anteil der Patientinnen, die eine postneoadjuvante Behandlung mit Trastuzumab-Emtasin (T-DM1) benötigen (= Therapieeskalation mit konsekutiver Zunahme patientenrelevanter Nebenwirkungen [15]), reduziert wird. Trastuzumab-Emtasin ist ein Chemotherapie-Antikörper-Konjugat welches unter anderem dann zum Einsatz kommt, wenn Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (d.h. wenn keine pCR vorliegt) [8].</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(2) Zweitens können wir die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht nachvollziehen. Da es um den patientenrelevanten Nutzen der Fixkombination Phesgo geht, wäre die korrekte Vergleichstherapie Trastuzumab + Pertuzumab als separate intravenöse Gaben. Hier konnte in der FeDeriCa Studie einerseits gezeigt werden, dass die Serum-Konzentration von Pertuzumab bzw. Trastuzumab nach Applikation der Fixkombination Phesgo der i.v. Gabe nicht unterlegen war. Andererseits war die pCR-Rate nach Applikation der Fix-Kombination Phesgo identisch zur pCR-Rate nach der i.v.-Therapie [16]. Unerwünschte Nebenwirkungen und speziell kardi-ale Nebenwirkungen wurden in beiden Armen ebenfalls gleich oft beobachtet. In der PHranceSCa Studie wurde die Patientenpräferenz zur Applikationsform untersucht, hier gaben 85% der Patientinnen an (136/160; 95% KI: 79–90%), die Fix-Kombination Phesgo zu bevorzugen; als Haupt-Argumente wurde genannt, dass weniger Zeit in der Klinik verbracht würde und das Phesgo angenehmer in der Verabreichung sei [17].</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
A21-11	<p>In der Nutzenbewertung zur adjuvanten Therapie von Patientinnen mit HER2-positivem, frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositiv oder hormonrezeptornegativ) wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. einem Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) gewählt. Die Nutzenbewertung erfolgte in zwei Altersgruppen (jünger bzw. älter als 65). Hierzu haben wir ebenfalls mehrere Anmerkungen:</p> <ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="353 831 1184 1066">(1) Erstens entspricht der Zulassungstext für den adjuvanten Einsatz nicht mehr den aktuellen Empfehlungen und klinischen Standards, da unabhängig vom Hormonrezeptorstatus nur nodal-positive Patientinnen von der Behandlung profitieren [18].<li data-bbox="353 1102 1184 1337">(2) Zweitens ist eine getrennte Auswertung nach Alter aus unserer Sicht fragwürdig, zumal nicht ersichtlich ist, anhand welcher Kriterien die Altersgrenze (65) festgelegt wurde. Keinesfalls sollte das kalendarische Alter über den Nutzen oder Nicht-Nutzen einer Therapie bestimmen, sondern es	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>müssen unter Berücksichtigung von biologischem Alter, Nebendiagnosen und individueller Lebenserwartung stets eine persönliche Beratung und ärztliche Einschätzung erfolgen [4, 7].</p> <p>(3) Drittens wird vom IQWiG der Zusatznutzen in Bezug auf die signifikante Verlängerung des Krankheitsrelevanten Überleben als patientenrelevant eingestuft, durch die Nebenwirkungen jedoch aufgewogen. Offen bleibt, wie diese Saldierung positiver und negativer Effekte vorgenommen wurde. Dies ist aus unserer Sicht alleine mit deskriptiv-statistischen Methoden nicht möglich. Inwieweit reversible Nebenwirkungen im Verhältnis zum erwartenden Nutzen einer Therapie intolerable Toxizitäten darstellen, sollte auf keinen Fall pauschal, sondern auf patientenindividueller Basis und unter Berücksichtigung der individuellen Therapieziele und der individuellen Einschränkung der Lebensqualität jeder einzelnen Patientin getroffen werden. Aus unserer Sicht wiegt eine meist kurzzeitige und reversible Diarrhoe eine Verbesserung der Chance auf dauerhafte Heilung nicht auf.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(4) Viertens können wir die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht nachvollziehen. Da es um den patientenrelevanten Nutzen der Fixkombination Phesgo geht, wäre die korrekte Vergleichstherapie Trastuzumab + Pertuzumab als separate intravenöse Gaben. Hier konnte in der FeDeriCa Studie einerseits gezeigt werden, dass die Serum-Konzentration von Pertuzumab bzw. Trastuzumab nach Applikation der Fixkombination Phesgo der i.v. Gabe nicht unterlegen war [16]. In Hinblick auf die Effektivität wurde im neoadjuvanten Setting die pCR-Rate ausgewertet; hier zeigten sich die Fix-Kombination Phesgo und die i.v.-Therapie äquieffektiv; diese Äquieffektivität lässt sich aus unserer Sicht und auch aus Sicht der europäischen Arzneimittelagentur auf andere Therapiesituationen, bei denen ein Nutzen für Trastuzumab und Pertuzumab i.v. bereits nachgewiesen wurde, übertragen. Andererseits wurden unerwünschte und speziell kardiale Nebenwirkungen in beiden Armen gleich häufig beobachtet. In der PHranceSCa Studie konnte gezeigt werden, dass 85% der Patientinnen (136/160; 95% KI: 79–90%), die Fix-</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kombination Phesgo im Vergleich zur i.v. Therapie bevorzugen [17]. Dies ist aus unserer Sicht ein patientenrelevantes Ergebnis und entspricht unseren Erfahrungen mit der sehr einfachen und vor allem wenig zeitintensiven s.c. Applikation von Phesgo.</p>	
A21-09	<p>In der Nutzenbewertung zur Therapie von Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel gewählt. Warum in diesem Fall anders als in den Nutzenbewertungen A-10 und A-11 vorgegangen wurde (hier wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie jeweils die <i>alleinige</i> Gabe von Trastuzumab plus Chemotherapie gewählt), kann zwar nicht nachvollzogen werden, dennoch ist (wie bei den Stellungnahmen zu den Verfahren A21-10 und A21-11 bereits dargelegt) diese Herangehensweise aus unserer Sicht korrekt. Dennoch können wir die Einschätzung des IQWiG, es bestünde für die Fixkombination im Vergleich zur i.v.-Therapie kein</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusatznutzen, nicht teilen. In der PHranceSCa Studie wurde die Patientenpräferenz zur Applikationsform untersucht [17]. Hier gaben 85% der Patientinnen an (136/160; 95% KI: 79–90%), die Fix-Kombination Phesgo zu bevorzugen; als Haupt-Argumente wurden genannt, dass weniger Zeit in der Klinik verbracht würde und das Phesgo angenehmer in der Verabreichung sei. Bzgl. Effektivität können aus Sicht der Zulassungsbehörde EMA die Daten der FeDeriCa Studie auf andere Therapiesituationen, bei denen ein Nutzen für Trastuzumab und Pertuzumab i.v. bereits nachgewiesen wurde, übertragen werden [16]. Wir halten die neoadjuvante Therapiesituation und den Vergleich der pCR-Raten in diesem Zusammenhang für ein adäquates Messinstrument der Äquieffektivität. Weiterhin waren die Serum-Konzentration von Pertuzumab bzw. Trastuzumab nach Applikation der Fixkombination Phesgo der i.v. Gabe nicht unterlegen (primärer Endpunkt der FeDeriCa Studie).</p>	

Literaturverzeichnis

1. Cronin, KA, Lake, AJ, Scott, S, Sherman, RL, Noone, AM, Howlader, N, Henley, SJ, Anderson, RN, Firth, AU, Ma, J, Kohler, BA and Jemal, A, *Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics*. Cancer, 2018. **124**(13): p. 2785-2800. 10.1002/cncr.31551
2. Slamon, DJ, Godolphin, W, Jones, LA, Holt, JA, Wong, SG, Keith, DE, Levin, WJ, Stuart, SG, Udove, J and Ullrich, A, *Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer*. Science, 1989. **244**(4905): p. 707-12.
3. Perez, EA, Romond, EH, Suman, VJ, Jeong, JH, Sledge, G, Geyer, CE, Jr., Martino, S, Rastogi, P, Gralow, J, Swain, SM, Winer, EP, Colon-Otero, G, Davidson, NE, Mamounas, E, Zujewski, JA and Wolmark, N, *Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831*. J Clin Oncol, 2014. **32**(33): p. 3744-52. 10.1200/JCO.2014.55.5730
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3, 2020 AWMF*, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
5. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., *Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer*. 2021.
6. Gianni, L, Pienkowski, T, Im, YH, Roman, L, Tseng, LM, Liu, MC, Lluch, A, Staroslawska, E, de la Haba-Rodriguez, J, Im, SA, Pedrini, JL, Poirier, B, Morandi, P, Semiglazov, V, Srimuninnimit, V, Bianchi, G, Szado, T, Ratnayake, J, Ross, G and Valagussa, P, *Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2012. **13**(1): p. 25-32. 10.1016/S1470-2045(11)70336-9
7. Schneeweiss, A, Chia, S, Hickish, T, Harvey, V, Eniu, A, Hegg, R, Tausch, C, Seo, JH, Tsai, YF, Ratnayake, J, McNally, V, Ross, G and Cortes, J, *Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA)*. Ann Oncol, 2013. **24**(9): p. 2278-84. 10.1093/annonc/mdt182
8. von Minckwitz, G, Huang, CS, Mano, MS, Loibl, S, Mamounas, EP, Untch, M, Wolmark, N, Rastogi, P, Schneeweiss, A, Redondo, A, Fischer, HH, Jacot, W, Conlin, AK, Arce-Salinas, C, Wapnir, IL, Jackisch, C, DiGiovanna, MP, Fasching, PA, Crown, JP, Wulfing, P, Shao, Z, Rota Caremoli, E, Wu, H, Lam, LH, Tesarowski, D, Smitt, M, Douthwaite, H, Singel, SM, Geyer, CE, Jr. and Investigators, K, *Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer*. N Engl J Med, 2019. **380**(7): p. 617-628. 10.1056/NEJMoa1814017
9. von Minckwitz, G, Procter, M, de Azambuja, E, Zardavas, D, Benyunes, M, Viale, G, Suter, T, Arahmani, A, Rouchet, N, Clark, E, Knott, A, Lang, I, Levy, C, Yardley, DA, Bines, J, Gelber, RD, Piccart, M, Baselga, J, Committee, AS and Investigators, *Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer*. N Engl J Med, 2017. **377**(2): p. 122-131. 10.1056/NEJMoa1703643

10. Tolaney, SM, Barry, WT, Dang, CT, Yardley, DA, Moy, B, Marcom, PK, Albain, KS, Rugo, HS, Ellis, M, Shapira, I, Wolff, AC, Carey, LA, Overmoyer, BA, Partridge, AH, Guo, H, Hudis, CA, Krop, IE, Burstein, HJ and Winer, EP, *Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer*. N Engl J Med, 2015. **372**(2): p. 134-41. 10.1056/NEJMoa1406281
11. Swain, SM, Baselga, J, Kim, SB, Ro, J, Semiglazov, V, Campone, M, Ciruelos, E, Ferrero, JM, Schneeweiss, A, Heeson, S, Clark, E, Ross, G, Benyunes, MC, Cortes, J and Group, CS, *Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer*. N Engl J Med, 2015. **372**(8): p. 724-34. 10.1056/NEJMoa1413513
12. Bachelot, T, Ciruelos, E, Schneeweiss, A, Puglisi, F, Peretz-Yablonski, T, Bondarenko, I, Paluch-Shimon, S, Wardley, A, Merot, JL, du Toit, Y, Easton, V, Lindegger, N, Miles, D and investigators, P, *Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE)*. Ann Oncol, 2019. **30**(5): p. 766-773. 10.1093/annonc/mdz061
13. Korde, LA, Somerfield, MR, Carey, LA, Crews, JR, Denduluri, N, Hwang, ES, Khan, SA, Loibl, S, Morris, EA, Perez, A, Regan, MM, Spears, PA, Sudheendra, PK, Symmans, WF, Yung, RL, Harvey, BE and Hershman, DL, *Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline*. J Clin Oncol, 2021. **39**(13): p. 1485-1505. 10.1200/JCO.20.03399
14. Cortazar, P, Zhang, L, Untch, M, Mehta, K, Costantino, JP, Wolmark, N, Bonnefoi, H, Cameron, D, Gianni, L, Valagussa, P, Swain, SM, Prowell, T, Loibl, S, Wickerham, DL, Bogaerts, J, Baselga, J, Perou, C, Blumenthal, G, Blohmer, J, Mamounas, EP, Bergh, J, Semiglazov, V, Justice, R, Eidtmann, H, Paik, S, Piccart, M, Sridhara, R, Fasching, PA, Slaets, L, Tang, S, Gerber, B, Geyer, CE, Jr., Pazdur, R, Ditsch, N, Rastogi, P, Eiermann, W and von Minckwitz, G, *Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis*. Lancet, 2014. **384**(9938): p. 164-72. 10.1016/S0140-6736(13)62422-8
15. Gesundheitswesen, IfQuWi, *Trastuzumab Emtansin (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. A20-07, 2020.
16. Tan, AR, Im, SA, Mattar, A, Colomer, R, Stroyakovskii, D, Nowecki, Z, De Laurentiis, M, Pierga, JY, Jung, KH, Schem, C, Hoge, A, Badovinac Crnjevic, T, Heeson, S, Shivhare, M, Kirschbrown, WP, Restuccia, E, Jackisch, C and FeDeriCa study, g, *Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study*. Lancet Oncol, 2021. **22**(1): p. 85-97. 10.1016/S1470-2045(20)30536-2
17. O'Shaughnessy, J, Sousa, S, Cruz, J, Fallowfield, L, Auvinen, P, Pulido, C, Cvetanovic, A, Wilks, S, Ribeiro, L, Burotto, M, Klingbiel, D, Messeri, D, Alexandrou, A, Trask, P, Fredriksson, J, Machackova, Z and Stamatovic, L, *165MO Patient (pt) preference for the pertuzumab-trastuzumab fixed-dose combination for subcutaneous use (PH FDC SC) in HER2-positive early breast cancer (EBC): Primary analysis of the open-label, randomised crossover PHranceSCa study*. Annals of Oncology, 2020. **31**: p. S306-S307. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.287>
18. Piccart, M, Procter, M, Fumagalli, D, de Azambuja, E, Clark, E, Ewer, MS, Restuccia, E, Jerusalem, G, Dent, S, Reaby, L, Bonnefoi, H, Krop, I, Liu, TW, Pienkowski, T, Toi, M, Wilcken, N, Andersson, M, Im, YH, Tseng, LM, Lueck, HJ, Colleoni, M, Monturus, E, Sicoe, M, Guillaume, S, Bines, J, Gelber, RD, Viale, G, Thomssen, C, Committee, AS and Investigators, *Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up*. J Clin Oncol, 2021. **39**(13): p. 1448-1457. 10.1200/JCO.20.01204

