Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Obinutuzumab (Gazyvaro®)

Roche Pharma AG

Modul 4A

Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 10.05.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **7**
Abkürzungsverzeichnis **8**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **12**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 13
4.2 Methodik 18
4.2.1 Fragestellung 18
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 20
4.2.3 Informationsbeschaffung 23
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 23
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 23
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 24
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 25
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 26
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 27
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 29
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 29
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 30
4.2.5.3 Meta-Analysen 38
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 39
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 39
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 47
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 49
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 49
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 49
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 49
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 52
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 54
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 55
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 55
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 56
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 56
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 73
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 74
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 75
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS)– RCT 78

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) (Bewertung durch IRC) – RCT ... 82
4.3.1.3.1.3 Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) – RCT ... 86
4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen) – RCT ... 91
4.3.1.3.1.5 Verträglichkeit – RCT ... 96
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 103
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 120
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 121
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 121
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 121
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 121
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 122
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 122
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 124
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 124
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 124
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 124
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 125
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 125
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 126
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 127
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 127
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 127
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 127
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 128
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 128
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 128
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 129
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 129
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 130
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 130
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 133
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 140
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 141
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 141
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 141
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 141
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 141
4.6 Referenzliste ... 143

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 151
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... 155
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 157
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... 158
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 211
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten..... 225
Anhang 4-G : Statistische Analysen 237

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Obinutuzumab ... 21
Tabelle 4-2: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in CLL11 in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten in allen Armen bzw. ≥ 10 Patienten in allen Armen ... 43
Tabelle 4-3: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests ... 46
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT ... 50
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT ... 52
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 54
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 55
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 56
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 58
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT ... 59
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (demografische Patientencharakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 60
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsspezifische Patientencharakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 61
Tabelle 4-13: Datenschnitte und Wertigkeit der Analysen in der CLL11-Studie ... 67
Tabelle 4-14: Beobachtungsdauer zu den relevanten Datenschnitten in CLL11 ... 70
Tabelle 4-15: Mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patienten in CLL11 ... 71
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT ... 73
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 74
Tabelle 4-18: Operationalisierung von OS ... 78
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 78
Tabelle 4-20: Ergebnisse für OS aus RCT (Datenschnitt 09.05.2013 und 10.10.2017) ... 79
Tabelle 4-21: Operationalisierung von PFS (Bewertung durch IRC) ... 82
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS (Bewertung durch IRC) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 83
Tabelle 4-23: Ergebnisse für PFS (Bewertung durch IRC) aus RCT (Datenschnitt 09.05.2013) ... 84
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) ... 86

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86

Tabelle 4-26: Anteil der Patienten mit Bewertung zu den angegebenen Zeitpunkten für Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) (Datenschnitt 09.05.2013)..... 88

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Verbesserung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) um die MID 10 aus RCT (Datenschnitt 09.05.2013) 89

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) um die MID 10 aus RCT (Datenschnitt 09.05.2013) 90

Tabelle 4-29: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)..... 91

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 91

Tabelle 4-31: Anteil Patienten mit Bewertung zu angegebenen Zeitpunkten für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen) (Datenschnitt 09.05.2013) 93

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) um die MID 10 aus RCT (Datenschnitt 09.05.2013) 94

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) um die MID 10 aus RCT (Datenschnitt 09.05.2013) 95

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Verträglichkeit 96

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT..... 98

Tabelle 4-36: Ergebnisse für generelle Verträglichkeit aus RCT (Datenschnitt 10.10.2017) 100

Tabelle 4-37 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen..... 104

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Interaktionstests je Endpunkt der CLL11 für die Subgruppen Geschlecht, Alter, Geografische Region, Ethnische Zugehörigkeit, Zeit seit erster CLL-Diagnose, Binet-Stadium zu Baseline, CIRS-Score (Komorbiditäten)..... 107

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Interaktionstests je Endpunkt der CLL11 für die Subgruppen Fcγ-Rezeptor Status IIa, Fcγ-Rezeptor Status IIIa, ß2 Mikroglobulin, Immunglobulin VH-Zytogenetik, Zirkulierende Tumorlast und Kreatinin-Clearance..... 110

Tabelle 4-40: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau 114

Tabelle 4-41: Übersicht der Endpunkte mit positivem Interaktionstest für die mit dem Algorithmus identifizierten Subgruppen mit überzufällig häufigen Interaktionen..... 115

Tabelle 4-42: Subgruppenergebnisse für die Subgruppe Alter aus RCT 116

Tabelle 4-43: Subgruppenergebnisse für die Subgruppe Kreatinin-Clearance aus RCT..... 117

Tabelle 4-44: Subgruppenergebnisse für die Subgruppe „ß2 Mikroglobulin“ aus RCT 118

Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 122

Tabelle 4-46: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 122

Tabelle 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 122
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 123
Tabelle 4-49: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 123
Tabelle 4-50: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 125
Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 125
Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 126
Tabelle 4-53: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 126
Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ... 128
Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 128
Tabelle 4-56: Zusammenfassung der Ergebnisse für CLL11 ... 134
Tabelle 4-57: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 140
Tabelle 4-58: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase ... 152
Tabelle 4-59: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline ... 153
Tabelle 4-60: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Register of Controlled Trials ... 154
Tabelle 4-61: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ClinicalTrials.gov ... 155
Tabelle 4-62: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU Clinical Trials Register ... 156
Tabelle 4-63: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in International Clinical Trials Registry Platform (WHO) ... 156
Tabelle 4-64 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLL11 ... 211
Tabelle 4-65 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLL11 ... 226
Tabelle 4-66: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen ... 226

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 53
Abbildung 2: CLL11 Studiendesign 63
Abbildung 3: KM-Kurve für den Endpunkt OS (Datenschnitt 09.05.2013) 80
Abbildung 4: KM-Kurve für den Endpunkt OS (Datenschnitt 10.10.2017) 80
Abbildung 5: KM-Kurve für den Endpunkt PFS (Bewertung durch IRC) (Datenschnitt 09.05.2013) 85
Abbildung 6: Flow Chart Studie CLL11 224

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEGT	Standard Adverse Event Group Terms
AESI	Adverse events of special interest (unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ARR	Absolute Risikoreduktion
Benda	Bendamustin
BMI	Body-Mass-Index
BOR	Bestes Gesamtansprechen (BOR, Best overall response)
CD20	B-Lymphocytenantigen CD20
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (oder Prednisolon/Methyl-prednisolon)
CIRS	Cumulative illness rating scale
Clb	Chlorambucil
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CR	Vollständiges Ansprechen
CRi	Complete response with incomplete blood count recovery
CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
CSR	Klinischer Studienbricht (Clinical study report)
Cochrane (CT)	Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kriterien zur Erfassung unerwünschter Ereignisse)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DFS	Disease-free survival (krankheitsfreies Überleben)
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DOR	Duration of response (Dauer des Ansprechens)
DSMB	Unabhängiges, verblindetes Kontrollgremium (Data Safety Monitoring Board)
eCRF	Electronic Case report form (elektronischer Prüfbogen)
EFS	Event-free survival (ereignisfreies Überleben)

EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EORTC QLQ-C30	The European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Core Quality of Life Questionnaire
EORTC QLQ-CLL16	The European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire-Chronic Lymphocytic Leukaemia Module
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FPFV	First patient first visit (Erster Patient erste Visite)
FU	Follow-up
FUM3	Follow-up (Monat 3)
G	Gazyvaro® (Obinutuzumab)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-Clb	Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GCLLSG	German CLL Study Group
HAHA	Human anti-human antibody (humaner anti-humaner Antikörper)
HBsAg	Hepatitis B surface antigen (Hepatitis B-Oberflächen-Antigen)
HBV	Hepatitis B-Virus
HBV-DNS	Hepatitis B-Virus Desoxyribonukleinsäure
HCV	Hepatitis C-Virus
HCV-RNS	Hepatitis C-Virus Ribonukleinsäure
HIV	Humaner Immundefizienz-Virus
HLGT	High level group term
HLT	High level term
HR	Hazard Ratio
i.v.	Intravenös
ICH	International Conference on Harmonization
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IL	Interleukin
iNHL	Indolent non-Hodgkin’s Lymphoma
INN	International nonproprietary name
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent review committee
IRR	Infusion-related reaction (infusionsbedingte Reaktion)

ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive voice response system (zentrales elektronisches Randomisierungssystem)
IWCLL	International Workshop on CLL
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LPLV	Last patient last visit (letzter Patient letzte Visite)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MMRM	Mixed effect model repeat measurement
MID	Minimal important difference
MRD	Minimale residuale Erkrankung
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl der Patienten
n.d.	Subgruppenanalyse nicht durchgeführt
n.e.	Nicht erreicht
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCI-CTCAE	National Cancer Institute–Common Terminology Criteria for Adverse Events
NHL	Non-Hodgkin’s Lymphoma (Non-Hodgkin-Lymphom)
nPR	noduläres partielles Ansprechen
o.g.	Oben genannt
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate (Gesamtansprechrate)
OS	Overall survival
PD	Progressive disease (Krankheitsprogression)
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PK	Charakterisierung der Pharmakokinetik
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PR	Partial response (partielles Ansprechen)
PRO	Patient reported outcomes
PT	Preferred Term
R/R	Rezidiviert/refraktär
R	MabThera® (Rituximab)
R-Benda	Rituximab in Kombination mit Bendamustin
R-Clb	Rituximab in Kombination mit Chlorambucil

RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistical analysis plan
SD	Stabile Erkrankung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries (Standardisierte MedDRA-Abfragen)
SOC	System Organ Class
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TLS	Tumorlyse-Syndrom
TP53	Tumorprotein-53
TTE	Time to event
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
ULN	Upper limit of normal (oberer Normwert)
US	United States
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VerfO	Verfahrensordnung
VH	Variable Domäne der H-Kette
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
z. B.	Zum Beispiel
ZA	Zwischenauswertung
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

„Obinutuzumab (Gazyvaro®) in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind“ (1).

Die Zulassung für dieses Anwendungsgebiet wurde bereits am 23.07.2014 erteilt. Die zugehörige Nutzenbewertung erfolgte gemäß Anforderungen für Orphan Drugs. Inzwischen ist Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil in diesem Anwendungsgebiet längst in der Versorgung etabliert und in den Leitlinien empfohlen. Das vorliegende Dossier dient der erneuten Nutzenbewertung von Obinutuzumab nach Überschreiten der 50 Mio. Umsatzgrenze mit folgender Fragestellung:

Wie groß ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil (G-Clb) im zugelassenen Anwendungsgebiet im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (R-Clb) unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit auf Basis der bestverfügbaren Evidenz aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien (RCT, Randomized controlled trial)?

Datenquellen

Die Fragestellung wird anhand der randomisierten, multizentrischen, offenen, aktiv kontrollierten Phase III-Studie CLL11 (BO21004) beantwortet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Identifizierung von geeigneten Studien für die Beantwortung der Fragestellung wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert und in einer Übersicht in Abschnitt 4.2 (siehe Tabelle 4-1) dargestellt.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Kriterien zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise folgen den Vorgaben der G-BA Verfahrensordnung (VerfO) (2). Die Bewertung erfolgte auf Basis der zur Verfügung stehenden Studienberichte zur Zulassungsstudie CLL11, ergänzt durch für die Nutzenbewertung notwendige Zusatzanalysen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der CLL11 wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene eingeschätzt. Dazu wurden endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet.

Eine ausführliche Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der vorgegebenen Bewertungsbögen im Anhang 4-F.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der Zusatznutzen von G-Clb im Vergleich zu R-Clb wird auf Basis der randomisierten, multizentrischen, offenen, aktiv kontrollierten Phase III-Studie CLL11 (BO21004) anhand der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt und bewertet.

Die Studienpopulation umfasste erwachsene, nicht-vorbehandelte Patienten mit B-Lymphozytenantigen CD20 (CD20)-positiver B-Zellen CLL (gemäß International Workshop on CLL [IWCLL]-Kriterien) und klinisch relevanten Begleiterkrankungen (Cumulative illness rating scale [CIRS]-Gesamtscore > 6 und/oder Kreatinin-Clearance < 70 ml/min bei Screening), die gemäß IWCLL-Kriterien behandlungsbedürftig waren. Diese Kriterien einer Therapieinitiierung entsprechen denen der aktuellen DGHO-Leitlinie und der S3-Leitlinie (3, 4). Die Nichteignung für eine vollständige Dosis Fludarabin wurde in CLL11 über die o.g. Kriterien für klinisch relevante Begleiterkrankungen operationalisiert.

Hinsichtlich der Definition der Patientenpopulation, die nicht für eine vollständige Dosis Fludarabin geeignet ist, besteht gemäß IQWiG kein einheitlicher wissenschaftlicher Konsens (5–7). Im Dossier zur Nutzenbewertung von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab in der Erstlinientherapie der CLL hatte der pU eine Kombination verschiedener Kriterien zur Bildung dieser Population verwendet, die von IQWiG und G-BA akzeptiert wurde. Diese *hinreichenden Kriterien* und *Kombinationskriterien* sind im Abschnitt Studienpopulation (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) detailliert beschrieben.

Die Studienpopulation der CLL11 entspricht nicht exakt diesen Kriterien. Daher wurde sie für die Analysen im vorliegenden Dossier entsprechend angepasst und wird im Weiteren als Labelpopulation bezeichnet. Diese Labelpopulation ist die Basis für die Analysen zur Wirksamkeit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Analysen zur Verträglichkeit basieren auf der gesamten Studienpopulation. Auf diese Weise wird für die Analysen zur Verträglichkeit die vollständige und damit maximal vorliegende Datenbasis der CLL11 abgebildet.

Auf Studienebene ist nicht von einer relevanten Verzerrung auszugehen. Daher wird das Verzerrungspotenzial von CLL11 als niedrig eingestuft.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Für OS zeigt G-Clb eine statistisch signifikante Überlegenheit im Vergleich zu R-Clb und reduziert das Sterberisiko gegenüber R-Clb um 28 % (Hazard Ratio (HR) 0,72; 95 %-Konfidenzintervall [KI] [0,55; 0,95], p=0,0199). Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (10.10.2017) lagen in der Labelpopulation im G-Clb-Arm 93 (36,3%) Todesfälle und im R-Clb-Arm 118 (48,8 %) Todesfälle vor. Das mediane Überleben im R-Clb-Arm beträgt 69,7 Monate, im G-Clb-Arm wurde es nicht erreicht.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS) (Bewertung durch IRC)

G-Clb vermindert das Risiko für ein PFS-Ereignis (Bewertung durch ein unabhängiges Bewertungsgremium [IRC, Independent review committee]) im Vergleich zu R-Clb signifikant um 60 % (HR 0,40; 95 %-KI [0,30; 0,53], p< 0,0001; Datenschnitt 09.05.2013, Labelpopulation). Der Vorteil im medianen PFS zugunsten von G-Clb lag bei 12,2 Monaten (G-Clb: 27,2 Monate; 95 %-KI [24,4; 33,0]; R-Clb: 15,0 Monate; 95 %-KI [14,2; 17,2]). Der G-BA hat den Endpunkt PFS in der Indikation indolentes Non-Hodgkin-Lymphom (iNHL) bereits in anderen Verfahren in der Bewertung berücksichtigt (8, 9).

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)

In den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich bei Verwendung der validierten und akzeptierten MID (minimal important difference) von 10 ein ausgewogenes Bild zwischen den Behandlungsarmen. Weder bei Müdigkeit, Schmerz oder Übelkeit/Erbrechen noch bei Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Darmträgheit, Diarrhö oder finanziellen Schwierigkeiten gab es zu den relevanten Zeitpunkten Zyklus 4 Tag 1 oder Follow-up Monat 3 statistisch signifikante Verbesserungen oder Verschlechterungen durch G-Clb im Vergleich zu R-Clb (Datenschnitt 09.05.2013, Labelpopulation).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) war hinsichtlich der Körperlichen Funktionsfähigkeit zum Erhebungszeitpunkt Zyklus 4 Tag 1 im G-Clb-Arm signifikant besser (MID=10) (Relatives Risiko (RR) 1,55; 95 %-KI [1,12; 2,13], p= 0,0081). Zum Erhebungszeitpunkt Follow-up Monat 3 lag diese Verbesserung nicht mehr vor. Zu diesem späteren Erhebungszeitpunkt hatte sich die Soziale Funktionsfähigkeit unter G-Clb im Vergleich zu R-Clb signifikant weniger verschlechtert (MID=10) (RR 0,69; 95 %-KI [0,48; 0,98], p= 0,0409). Für alle weiteren Skalen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. (Datenschnitt 09.05.2013, Labelpopulation).

Verträglichkeit

In der CLL11 hat sich die Therapie mit G-Clb im Vergleich zu R-Clb insgesamt nicht als nachteilig erwiesen, auch wenn in einigen Endpunkten der generellen und spezifischen Verträglichkeit signifikante Unterschiede zu Ungunsten von G-Clb vorliegen:

Die erhöhten Inzidenzen der schweren unerwünschten Ereignisse (UE, generelle Verträglichkeit: UE Grad ≥ 3, UE Grad 4) sind bei genauer Analyse direkte Folge der stärkeren Wirksamkeit von G-Clb und als solche im Kontext des größeren Therapienutzens unvermeidbar: qualitativ lässt sich dieser signifikante Unterschied auf das Auftreten von hämatotoxischen UE, infusionsbedingten Reaktionen (IRR, infusion-related reactions) und Fällen von Tumorlyse-Syndrom (TLS) zurückführen. Keine Unterschiede und somit keine Nachteile finden sich in den patientenrelevanten Endpunkten schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE), UE Grad 5 und Therapieabbruch aufgrund von UE.

Die AESI (adverse events of special interest) TLS (SOC (System Organ Class): Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen) und IRR (SOC: Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen) stellen kaum vermeidbare, jedoch erwartbare und klinisch kontrollierbare Begleitreaktionen einer hocheffektiven Therapie mit Obinutuzumab dar. Diese zu Therapiebeginn vermehrt beobachteten UE der spezifischen Verträglichkeit sind aufgrund der langjährigen Erfahrung mit Obinutuzumab bekannt, in der Regel gut behandelbar und klingen rasch ab. Hämatotoxische Effekte der Leukämietherapie sind ebenfalls nicht unerwartet. Für den Verträglichkeitsendpunkt Thrombozytopenien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von G-Clb. Dieser ging nicht mit Nachteilen von G-Clb bei patientenrelevanten hämorrhagischen UE, der SUE-Inzidenz oder der Therapieabbruchrate aufgrund von UE einher. Thrombozytopenien sind in der Routineversorgung gut diagnostizierbar, therapierbar und reversibel.

Unter Berücksichtigung der Überlegenheit von G-Clb im OS und PFS sowie der erläuterten medizinischen Einordnung der Verträglichkeitsendpunkte sind die Inzidenzen der genannten therapieassoziierten UE insgesamt nicht nachteilig.

Subgruppenanalysen

Im Rahmen der Subgruppenanalysen wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

G-Clb ist der ZVT R-Clb im OS statistisch signifikant und klinisch bedeutsam überlegen. Daraus ergibt sich ein **geringer Zusatznutzen**.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS) (Bewertung durch IRC)

G-Clb reduziert im Vergleich zu R-Clb signifikant das Risiko für ein PFS-Ereignis. Dies entspricht einem **erheblichen Zusatznutzen**.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)

Die Analysen der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen ein ausgewogenes Bild ohne signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich **kein Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) liegen zu einzelnen Messzeitpunkten vereinzelt signifikante Unterschiede zugunsten von G-Clb vor. Die Ergebnisse sind insgesamt ausgewogen und bleiben trotz höheren Alters der Patienten, bekannter Begleiterkrankungen und Therapienebenwirkungen auf hohem Niveau erhalten. Die

signifikant stärker wirksame Therapie mit G-Clb führt nicht zu einer vom Patienten wahrgenommenen Beeinträchtigung im täglichen Leben im Vergleich mit R-Clb. Dies entspricht **keinem Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

In manchen Endpunkten der generellen und spezifischen Verträglichkeit zeigten sich signifikante Unterschiede zu Ungunsten von G-Clb. Diese Unterschiede sind erwartbar, da sie mit der höheren Wirksamkeit der G-Clb-Therapie einhergehen. Die allermeisten der nachteiligen UE traten vor allem zu Beginn der Behandlung auf, klangen rasch ab und/oder waren durch einfache therapeutische Maßnahmen reversibel. Bei den Endpunkten SUE, UE Grad 5 und Therapieabbruch aufgrund von UE lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede von G-Clb im Vergleich mit R-Clb vor. Unter Berücksichtigung der Überlegenheit von G-Clb im OS und PFS sind die höheren Inzidenzen der beschriebenen therapieassoziierten UE in der Gesamtschau nicht nachteilig.

Zusammenfassung

G-Clb ist R-Clb im Endpunkt OS signifikant überlegen bei einer auf 6 Zyklen begrenzten Therapiedauer. G-Clb reduziert im Vergleich zu R-Clb signifikant das Risiko für ein PFS-Ereignis. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ausgewogen und bleibt bei höherer Wirksamkeit und den damit verbundenen UE auf hohem Niveau erhalten. In der Gesamtschau ergibt sich ein **Beleg** für einen **geringen Zusatznutzen** von G-Clb gegenüber der ZVT R-Clb.

In den Subgruppenanalysen zeigten sich keine Effektmodifikationen. Alle Patienten der Zielpopulation profitieren gleichermaßen von G-Clb. Die Labelpopulation entspricht dem deutschen Versorgungskontext.

Der Stellenwert von G-Clb in der Therapie von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind, wird durch die aktuelle S3-Leitlinie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)-Leitlinie sowie die National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie bestätigt (3, 4, 10).

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Obinutuzumab (Gazyvaro®) in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind (1).

Gemäß Kapitel 5 § 12 der G-BA VerfO ist im Dossier folgende Fragestellung zu untersuchen (2):

Wie groß ist das Ausmaß des Zusatznutzens von G-Clb im zugelassenen Anwendungsgebiet im Vergleich zur ZVT unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit?

Die Fragestellung wird anhand der Zulassungsstudie CLL11 (BO21004) diskutiert und wie folgt konkretisiert (11, 12):

Patientenpopulation

Gemäß der Zulassung von Obinutuzumab umfasst die für die Fragestellung betrachtete Zielpopulation erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie

(CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind (1).

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist G-Clb gemäß den Angaben der Fachinformation. Obinutuzumab ist ein humanisierter, monoklonaler, Typ-II-anti-CD20-Antikörper, der als Teil einer Chemoimmuntherapie gegeben wird (1).

Vergleichstherapie

Als Vergleichstherapie wird eine Chemoimmuntherapie mit Rituximab, einem monoklonalen, chimären Typ-I-anti-CD20-Antikörper, in Kombination mit Clb (R-Clb) oder Bendamustin (R-Benda) herangezogen (siehe Modul 3 Abschnitt 1).

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt im Hinblick auf eine Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität (13). Daher werden folgende Endpunkte als patientenrelevant eingestuft und im vorliegenden Dossier dargestellt:

Mortalität

- OS

Morbidität

- PFS (Bewertung durch IRC)
- Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)

Verträglichkeit

- UE

Weitere Details zur Auswahl, Validität und Patientenrelevanz der betrachteten Endpunkte sind im Abschnitt 4.2.5.2 enthalten.

Studientypen

RCT sind, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer Intervention.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Zur Identifizierung von geeigneten Studien für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargestellten Fragestellung wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Diese umfassen Patientenpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention, patientenrelevante Endpunkte, Studiendauer, Studientyp, Publikationstyp sowie Sprache. Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien ist in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Obinutuzumab

Kategorie	**Einschlusskriterien**		**Ausschlusskriterien**		**Begründung**
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	A1	Abweichende Patientenpopulation	Die Patientenpopulation entspricht der Zulassung von Obinutuzumab (1)
Prüfintervention	E2	Zyklus 1 1.000 mg Obinutuzumab in Kombination mit Clb, über Tag 1 und 2 (oder an Tag 1 fortgeführt) sowie an Tag 8 und 15 von Zyklus 1, der 28 Tage dauert Zyklen 2 – 6 1.000 mg Obinutuzumab in Kombination mit Clb, an Tag 1 jedes Zyklus	A2	Abweichende Intervention Abweichende Dosierung Abweichende Formulierung Abweichende Kombination Obinutuzumab Monotherapie	Intervention einschließlich Dosierung gemäß Fachinformation von Obinutuzumab (1)
Vergleichsintervention	E3	R-Clb oder R-Benda	A3	Abweichende Vergleichstherapie	Die ZVT wurde vom G-BA festgelegt
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder Verträglichkeit geeignet ist	A4	Endpunkte, die zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ungeeignet sind Unzureichende Dokumentation der Endpunkte	Nutzendimensionen gemäß Vorgaben Kapitel 5 § 5 Abs. 2 G-BA VerfO (2)
Studiendauer	E5	Keine Einschränkung	A5	Keine Einschränkung	Es werden keine Einschränkungen bzgl. der Studiendauer vorgenommen, da diese in klinischen Studien in der Onkologie häufig ereignisabhängig ist.
Studientyp	E6	RCT	A6	Studien ungeeigneter Evidenzklasse oder unvollständige Studien, oder Fallserien, tierexperimentelle Studien, oder nicht randomisierte oder nicht kontrollierte Studien	Empfehlung der Evidenzstufen Ia und Ib gemäß Kapitel 5 § 5 Abs. 3 G-BA VerfO (2)

Kategorie	**Einschlusskriterien**		**Ausschlusskriterien**		**Begründung**
Publikationstyp	E7	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	A7	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation	Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet.
Sprache	E8	Deutsch oder Englisch	A8	Publikationen in anderer Sprache	Standardsprache der Publikationen und Sprache des vorliegenden Dossiers
Benda: Bendamustin; Clb: Chlorambucil; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; R: Rituximab; RCT: Randomisierte kontrollierte klinische Studie; OS: Gesamtüberleben; VerfO: Verfahrensordnung; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte systematisch am 16.02.2021. Sie wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials über die Plattform Ovid durchgeführt. Für jede Suche wurde eine separate Suchstrategie, optimiert an die Syntax der jeweiligen Datenbank sowie an die Suchoberfläche, verwendet. Die Suchstrategien für die Suche nach RCT in MEDLINE und EMBASE bestehen jeweils aus den drei Blöcken Intervention, Indikation und Studientyp. Zur Eingrenzung auf den Studientyp „randomisierte kontrollierte Studien“ wurde der validierte Filter nach Wong verwendet (14). In der Cochrane-Datenbank wurden nur die Blöcke Intervention und Indikation miteinander verknüpft, eine Einschränkung auf den Studientyp erfolgte nicht. Weitere Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Detaillierte Angaben zu Suchstrategien, Rechercheverlauf und verwendeten Suchbegriffen befinden sich im Anhang 4-A.

Da eine direkt vergleichende Studie gegen die ZVT vorliegt, wurde auf eine Recherche zu Studien mit der ZVT für indirekte Vergleiche verzichtet. Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen direkten Vergleich mit der ZVT erlauben, ist im Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS,

https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische Suche in Studienregistern erfolgte am 16.02.2021. Durchsucht wurden die Studienregister clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP Search Portal. Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche. Pro Register wurde eine Suche zu klinischen Studien durchgeführt. Es wurde keine zeitliche Einschränkung der Suche vorgenommen. Die detaillierten Suchstrategien sind im Anhang 4-B dargestellt.

Für die in systematischen Recherchen in Literaturdatenbanken und Studienregistern identifizierten Einträge wurde eine Suche nach Ergebnisberichten im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) sowie im Arzneimittel-Informationssystem durchgeführt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA erfolgte am 19.02.2021. Eine zeitliche Einschränkung der Suche wurde nicht vorgenommen. Es wurden die Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchsucht. Mit folgenden Begriffen wurde nach Daten zu Studienmethodik und Ergebnissen gesucht: Obinutuzumab, CLL11, NCT01010061, NCT02053610, NCT01998880 und BO21004.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Die Auswahl der Treffer erfolgte, analog zum üblichen Vorgehen bei systematischen Recherchen, in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate wurden im Rahmen eines Titel- bzw. Abstractscreenings zunächst die angezeigten Treffer anhand der verfügbaren Informationen auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4-1) untersucht. Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer der Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ohne weitere Dokumentation der Gründe für ihre Exklusion ausgeschlossen (Vorselektion). Im Anschluss wurden die Volltexte der verbleibenden Treffer erneut anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Soweit sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit einer Exklusion ergab, wurde der Ausschlussgrund dokumentiert (siehe Anhang 4-C). Beide Schritte wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Diskrepanzen zwischen beiden Reviewern wurden im Konsens gelöst. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert. Für die Suche in Studienregistern wurde jeder Registereintrag ebenfalls unabhängig von zwei Reviewern beurteilt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Kriterien zur Bewertung der Aussagekraft folgen den Vorgaben der G-BA VerfO (2). Die Bewertung erfolgte auf Basis der zur Verfügung stehenden Studienberichte zur CLL11, ergänzt durch für die Nutzenbewertung notwendige Zusatzanalysen.

Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als niedrig oder hoch eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt vor, wenn die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind. Von einem hohen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Studienergebnisse in unverzerrter Darstellung zu anderen Schlussfolgerungen führen könnten.

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Dazu wurden endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet.

A. Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

- Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person
- Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials hatte keinen Einfluss auf den Einschluss einer Studie in die Nutzenbewertung. Selbst eine potenziell hoch verzerrte Studie wäre aufgrund des Verzerrungspotenzials nicht ausgeschlossen worden.

B. Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse von Endpunkten:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Adäquate Umsetzung des Intention to treat (ITT) Prinzips
- Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte

In einem ersten Schritt wurde das Verzerrungspotenzial gesamthaft pro Studie anhand der unter A aufgeführten Aspekte als hoch oder niedrig eingestuft. Anschließend wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene anhand der unter B aufgeführten Aspekte für jeden Endpunkt separat ebenfalls den Kategorien hoch oder niedrig zugeordnet. Wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene mit hoch beurteilt, wurden die Endpunkte dennoch jeweils neu bewertet.

Eine ausführliche Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene anhand der vorgegebenen Bewertungsbögen im Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Design und Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Zulassungsstudie CLL11 werden anhand des CONSORT-Statements (Item 2b bis 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt. Die Erstellung des CONSORT-Statements erfolgte anhand der Studienunterlagen zu CLL11 (11, 12).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 0 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie CLL11 werden folgende zu Studienbeginn erhobene Patientencharakteristika dargestellt:

Demografische Patientencharakteristika

- Geschlecht
- Alter
- Gewicht
- Größe
- Geografische Region
- Ethnische Zugehörigkeit

Krankheitsspezifische Patientencharakteristika

- Zeit von initialer CLL-Diagnose bis Randomisierung
- CIRS-Score
- Kreatinin-Clearance
- Involvierte Bereiche
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)
- Binet-Stadium
- B-Symptomatik
- Molekulargenetische und zytogenetische Faktoren

Weitere demografische und krankheitsspezifische Patientencharakteristika sowie weitere/andere Kategorisierungen können dem Studienbericht entnommen werden (11, 12).

Patientenrelevante Endpunkte

Der (Zusatz-)Nutzen eines Arzneimittels wird anhand von patientenrelevanten Endpunkten bewertet, die den therapeutischen Effekt für den Patienten abbilden. Hierzu gehört, wie ein Patient fühlt, ob er seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann und ob er überlebt (15). Patientenrelevante Endpunkte sind definiert durch die Verbesserung des Gesundheitszustands, die Verkürzung der Krankheitsdauer, die Verlängerung der Überlebenszeit, die Verringerung von Nebenwirkungen sowie durch die Verbesserung der Lebensqualität (2).

Folgende Endpunkte aus CLL11 werden als patientenrelevant eingestuft:

- Mortalität
  - OS
- Morbidität (Beschwerden und Komplikationen)
  - PFS (Bewertung durch IRC)
  - Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-CLL16)
- Verträglichkeit
  - UE

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Operationalisierung:

In CLL11 wurde OS definiert als Zeitspanne (in Monaten) zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes durch jegliche Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht als verstorben dokumentiert waren, wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem sie vom Prüfarzt als lebend ermittelt wurden (12).

Patientenrelevanz:

Gemäß IQWiG ist eine Verlängerung des Überlebens ein herausragendes Therapieziel in der Behandlung onkologischer Erkrankungen und per Definition patientenrelevant (13, 16)

Zudem empfehlen sowohl das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA als auch die US-amerikanische Zulassungsbehörde U.S. Food and Drug Administration (FDA) die Erhebung von OS als Wirksamkeitsendpunkt in onkologischen Studien (17, 18).

Validität:

OS gilt für den Nachweis des klinischen Nutzens als „Goldstandard“ (19, 20). Das Ereignis (Tod des Patienten) ist eindeutig feststellbar und nicht subjektiv interpretierbar. Die Validität von OS ist somit durch die eindeutige und objektive Definition gegeben.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS) (Bewertung durch IRC)

Operationalisierung:

PFS war der primäre Endpunkt in CLL11 und wurde definiert als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Eintreten eines PFS-Ereignisses (Progression, Rezidiv oder Tod durch jegliche Ursache). Der Endpunkt wurde durch den Prüfarzt (primärer Endpunkt) und durch ein IRC (sekundärer Endpunkt) beurteilt, letzteres um eine möglichst große Objektivität zu gewährleisten. Patienten, bei denen weder Progression noch Tod eintrat, wurden zum Zeitpunkt der letzten gültigen Remissionsbeurteilung (Stabile Erkrankung [SD], partielles Ansprechen [PR]), vollständiges Ansprechen [CR]) oder, wenn keine Remissionsbeurteilung stattfand, zu Baseline plus einen Tag zensiert (11).

Bei PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt. Deshalb werden zusätzlich zu den Ergebnissen zu PFS auch die Ergebnisse zur Zeit von der Randomisierung bis Progression/Rezidiv und zur Zeit bis zum Tod jedweder Ursache dargestellt.

Patientenrelevanz:

Kommt es zu einer Tumorprogression oder zu einem Rezidiv, hat dies für den betroffenen Patienten schwerwiegende Konsequenzen (21). Dazu gehören meist eine Verschlechterung des Gesundheitszustands, eine erhöhte psychische Belastung, die sich als Progredienzangst (reaktive und bewusst wahrgenommene Furcht vor dem weiteren Fortschreiten der Erkrankung) zei-

gen kann, sowie die Konsequenzen, die mit einer Folgetherapie assoziiert sind (22–24). Folglich ist die Lebensqualität meist eingeschränkt. Bei einer Progression oder einem Rezidiv stellt eine Verzögerung dieser und der damit verbundenen Konsequenzen für Patienten einen wahrnehmbaren Vorteil dar.

Der G-BA hat PFS in der frühen Nutzenbewertung von Idelalisib im Anwendungsgebiet „Erstlinientherapie von CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder Tumorprotein-53 (TP53)-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind“ für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt (8). Auch für das Anwendungsgebiet „Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist“ hat der G-BA PFS herangezogen. Die deutlichen Effekte im PFS stützten den Zusatznutzen für den Endpunkt OS. Die Operationalisierung von PFS in CLL11 ist vergleichbar mit der Operationalisierung in der Studie, die der Nutzenbewertung von Idelalisib zugrunde lag (9, 11, 12)

Zur Wahrung der Verfahrenskonsistenz im Therapiefeld iNHL ist PFS auch für das hier betrachtete Anwendungsgebiet für die Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.

Validität:

In CLL11 stellte PFS aufgrund der Bewertung durch das verblindete IRC ein objektives Maß dar. Des Weiteren flossen Daten zum Überleben mit ein, die frei von subjektiven Einschätzungen waren. Dadurch war zentrenübergreifend eine vergleichbare Messung von Behandlungseffekten gegeben.

Symptomatik anhand der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Operationalisierung:

Die Symptomatik (generelle Symptome einer onkologischen Erkrankung) wurde mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erfasst (25). Er besteht aus insgesamt 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden: Davon gehören drei Multi-Item Skalen (Müdigkeit, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen) und sechs Single-Item Skalen (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Darmträgheit, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten) zu den Symptomskalen.

Patientenrelevanz:

Per Definition gilt die Verbesserung der Symptomatik als patientenrelevant (13, 16). Sie wird in CLL11 anhand des EORTC QLQ-C30 adäquat operationalisiert und ist entsprechend § 2 Abs. 3 AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten (13).

Validität:

Der EORTC QLQ-C30 ist für onkologische Studien validiert (25, 26) und wurde bereits in mehreren Studien bei Patienten mit CLL eingesetzt (27–29). Der in CLL11 gewählte Schwellenwert von zehn Punkten zur Abbildung der EORTC QLQ-C30-Responder ist in klinischen Studien etabliert (30–32). Daher wird das Messinstrument als valide eingestuft.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kamen in CLL11 die Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-CLL16 der EORTC Studiengruppe für Lebensqualität zum Einsatz.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)

Operationalisierung:

Der EORTC QLQ-C30 erfasst neben der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch generelle Symptome einer onkologischen Erkrankung (25). Er besteht aus 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden: Fünf Funktionsskalen (physisches, kognitives und emotionales Befinden, Rollenfunktion und Sozialfunktion) sowie eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus werden der Lebensqualität zugeordnet.

Patientenrelevanz:

Per Definition gilt die gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevant (13, 16). Sie wird in CLL11 anhand des EORTC QLQ-C30 adäquat operationalisiert und ist entsprechend § 2 Abs. 3 AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten (13).

Validität:

Der EORTC QLQ-C30 ist für onkologische Studien validiert (25, 26) und wurde bereits in mehreren Studien bei Patienten mit CLL eingesetzt (27–29). Der in CLL11 gewählte Schwellenwert von zehn Punkten zur Abbildung der EORTC QLQ-C30-Responder wurde in klinischen Studien verwendet sowie bereits in mehreren Nutzenbewertungsverfahren akzeptiert (30–32). Daher wird das Messinstrument als valide eingestuft.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-CLL16)

Operationalisierung:

Der EORTC QLQ-CLL16 ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustands von CLL-Patienten und misst sowohl physische als auch psychische Faktoren (29). Die insgesamt 16 Items werden den Subskalen Fatigue (zwei Items), Nebenwirkungen der Behandlung und Krankheitssymptome (acht Items) und Infektionen (vier Items) sowie den zwei Single-Item Skalen soziale Aktivität und Sorgen um die zukünftige Gesundheit zugeordnet.

Patientenrelevanz:

Der EORTC QLQ-CLL16 ist adäquat operationalisiert und ist gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten (13).

Validität:

Der EORTC QLQ-CLL16 ist in der klinischen Forschung ein etabliertes Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei CLL-Patienten (29). Der in der CLL11 gewählte Schwellenwert von zehn Punkten zur Abbildung der EORTC QLQ-CLL16-Responder wurde in klinischen Studien sowie bereits in mehreren Nutzenbewertungsverfahren verwendet (31, 33, 34). Vom G-BA wurden der EORTC QLQ-CLL 16 und die zugehörige MID

von zehn nicht als validiert angesehen und die Analysen daher nicht akzeptiert. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse zum EORTC QLQ-CLL16 im vorliegenden Dossier nur ergänzend in Anhang 4-G als Mittelwerte pro Visite sowie MMRM-Analysen (Analysen basierend auf den Mittelwerten pro Visite) dargestellt.

Verträglichkeit

Der Endpunkt Verträglichkeit wird anhand verschiedener UE-Analysen bewertet, die die generelle sowie die spezifische Verträglichkeit von G-Clb im Vergleich mit R-Clb abbilden. Die Darstellung allgemeiner, patientenrelevanter und therapeutisch bedeutsamer UE erlaubt eine möglichst umfassende Charakterisierung des Endpunkts Verträglichkeit.

Operationalisierung:

Die generelle Verträglichkeit beschreibt mehrere UE-Kategorien, anhand derer eine quantitative Einordnung des Verträglichkeitsprofils von G-Clb im Vergleich mit R-Clb erfolgt (11, 12). Analysen, die ein qualitatives Bild der im Studienverlauf aufgetretenen UE-Terme liefern, beschreiben die spezifische Verträglichkeit. Die Operationalisierung der UE-Analysen zur generellen und spezifischen Verträglichkeit ist in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 detailliert aufgeführt (siehe Tabelle 4-34).

Patientenrelevanz:

Die Arzneimittelverträglichkeit hat einen Einfluss auf das Wohlbefinden sowie den Gesundheitszustand von Patienten und ist gemäß VerfO des G-BA als patientenrelevant einzustufen (2). Medizinisch und für Patienten bedeutsame Verträglichkeitsendpunkte umfassen v. a. UE höherer Schweregrade (≥ Grad 3), SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen. Leichte UE, z. B. Abweichungen eines Laborparameters, die vom Patienten nicht wahrgenommen werden, stellen hingegen nicht unbedingt ein patientenrelevantes Ereignis dar.

Validität:

Jedes UE wurde mit Hilfe von internationalen Standards gemäß MedDRA bzw. Roche „INN Drug Terms and Procedures Dictionary for medications and treatments“ kodiert. Die Schwere der UE wird in NCI-CTCAE-Graden (National Cancer Institute–Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0) eingestuft. Alle UE und alle SUE wurden eine entsprechende Zeit nach Beendigung der Studienmedikation bzw. nach Therapieabbruch nachbeobachtet (Details zur Nachbeobachtungszeit sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.5 enthalten). Dieses Vorgehen entspricht dem Standard für klinische Studien (35). Insgesamt werden die erhobenen verträglichkeitsrelevanten Endpunkte als valide betrachtet.

Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene

Die für das vorliegende Dossier angefertigten Analysen zur Wirksamkeit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität basieren auf der Labelpopulation. Diese entspricht den von IQWiG und G-BA akzeptierten Kriterien für Patienten, die nicht für die Therapie mit einer vollständigen Dosis Fludarabin in Frage kommen, und wurde auf Basis der Studienpopulation der CLL11 gebildet (5, 7) (siehe Abschnitte 4.1 und 4.3.1.2.1). Die Analysen für die Endpunkte zur Verträglichkeit basieren auf der Safety Population (alle Patienten mit mindestens einer Gabe der

Studienmedikation - unabhängig davon, ob sie zu dieser Medikation randomisiert worden waren oder nicht). Für diese Auswertungen wurden die Patienten derjenigen Behandlung zugeordnet, die sie tatsächlich erhielten („as treated“). Die jeweils verwendete Analysepopulation ist in der Operationalisierung zu jedem Endpunkt spezifiziert.

Die Ergebnisse werden generell durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95 %-KI und p-Werte dargestellt. Für alle Endpunkte, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurden zusätzlich zum Faktor Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Geografische Region, Binet-Stadium) zu Studienbeginn in das Modell einbezogen. Der Stratifizierungsfaktor Geografische Region wurde, wie im statistischen Analyseplan (SAP, Statistical analysis plan) definiert, nicht als Faktor mit in das Model aufgenommen, um einen möglichen Powerverlust zu vermeiden. Da für alle Verträglichkeitsendpunkte dieselbe Methodik verwendet wurde und zum Teil sehr geringe Ereignisraten vorliegen, wurde auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen. Aufgrund der zum Teil kleinen Fall- und Ereigniszahl wurde auch bei den Subgruppenanalysen auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen.

Time to event (TTE)-Analysen

TTE-Analysen wurden mit einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell analysiert. Lediglich im Modell für die Wirksamkeitsendpunkte wurden auf Main Level neben dem Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Ausnahme: geografische Region) berücksichtigt. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden jeweils die HR und das zugehörige 95 %-KI dargestellt. Zusätzlich wurden p-Werte basierend auf dem zweiseitigen Log-Rank-Test dargestellt. Die Berechnungen wurden in SAS® mit Hilfe der Verfahren PHREG und LIFETEST vorgenommen. Kaplan-Meier (KM)-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko und zensierten Patienten (zu mehreren Zeitpunkten) wurden erstellt. Zudem wurden das 25 % Quantil und das 50 % Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigen 95 %-KI aus dem KM-Schätzer berechnet und dargestellt.

Analyse binärer Endpunkte

Zum Vergleich binärer Endpunkte wurden jeweils die in den Allgemeinen Methoden des IQWiG empfohlenen relativen und absoluten Effektmaße (Absolute Risikoreduktion [ARR], Odds Ratio [OR], relatives Risiko [RR]) und die zugehörigen 95 %-KI berechnet und dargestellt (15).

Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basierte auf dem RR. Der p-Wert wurde für das RR angegeben. Um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG-definierten Schwellenwerten zu ermöglichen, wurden im Fall von relativen Risiken > 1 und statistisch signifikanten Ergebnissen zusätzlich reversierte relative Risiken (rRR, Kontrollmedikation im Vergleich zur Prüfmedikation) dargestellt.

Die oben aufgeführten Effektmaße wurden modellbasiert ermittelt. Für die Analyse von binären Endpunkten, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurden zusätzlich zum Faktor Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren in das Modell einbezogen.

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SAS® und der Prozedur GENMOD durchgeführt.

Analyse patientenberichteter Endpunkte (PRO)

Für den EORTC QLQ-C30 wurden Responderanalysen (MID von zehn Punkten), gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (MMRM, Mixed effect model repeat measurement-Analysen) und Analysen der Mittelwerte pro Visite durchgeführt. Für den EORTC QLQ-CLL16 wurden ausschließlich MMRM-Analysen und Analysen der Mittelwerte pro Visite durchgeführt. Responderanalysen wurden nicht durchgeführt, da die in anderen Studien und Bewertungsverfahren verwendete MID vom G-BA bisher nicht als validiert akzeptiert wurde.

Für die Analysen wurden alle randomisierten Patienten, für die ein Baseline- und mindestens ein post-Baseline-Wert vorlagen, eingeschlossen. Die Patienten wurden entsprechend der randomisierten Zuteilung zu den Behandlungsarmen analysiert (12). Der Anteil der Patienten pro Behandlungsgruppe, die den Fragebogen komplett ausgefüllt hatten, wurde ausgewertet.

Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Verträglichkeitsendpunkte in den beiden Behandlungsarmen wurde mit den gemäß Allgemeinen Methoden des IQWiG empfohlenen relativen und absoluten Effektmaßen verglichen (siehe Analyse binärer Endpunkte). Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte generell nicht. Aufgrund der vergleichbaren Behandlungsdauer wurden zum Vergleich der Verträglichkeit Inzidenzraten verwendet.

Für die Darstellung der UE nach Schweregrad wurden mehrfache Ereignisse eines Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad in der jeweils schwersten Kategorie für die Auswertung berücksichtigt. Daraus können sich für niedrigere Kategorien geringfügig veränderte, geringere Patientenzahlen ergeben.

Methodik zur Subgruppenanalyse (Interaktionstestberechnung)

Für alle Subgruppen wurden in einem ersten Schritt Tests auf Interaktionen durchgeführt. Diese wurden für die TTE-Analysen in SAS® mit PROC PHREG durchgeführt. Dafür wurde ein Interaktionsterm (Treatment-by-subgroup) in das Modell eingefügt und ein Likelihood-Ratio-Test nach dem Modell ohne Interaktionsterme berechnet. Typ 3-Tests wurden mit der Option Likelihood-Ratio-Test spezifiziert. Die Interaktionstests für das RR wurden in SAS® mit PROC GENMOD durchgeführt. Die p-Werte wurden ebenfalls mittels eines Likelihood-Ratio-Tests auf Interaktion des Behandlungseffektes in einem logistischen Modell berechnet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht wer-

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

den, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurden keine Metaanalysen durchgeführt, da nur eine Studie für das Dossier relevant ist.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Laut SAP wurden in CLL11 Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt PFS (Bewertung durch Prüfarzt) durchgeführt (z. B. für alternative Definitionen des Endpunktes) (12). Die Ergebnisse sind im Studienbericht (CSR, Clinical study report) beschrieben und bestätigen die Robustheit der Analysen. Für die Fragestellung des vorliegenden Dossiers wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen werden für sämtliche Hauptanalysen zu patientenrelevanten Endpunkten der Domänen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt, die für die Bewertung des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4.2 herangezogen werden. Die Hauptanalysen zu Wirksamkeit und gesundheitsbezogener Lebensqualität beziehen sich auf die Labelpopulation. Für die Hauptanalysen zur Verträglichkeit wird die Safety-Population basierend auf der gesamten Studienpopulation herangezogen. Die Analysen beziehen sich jeweils auf die komplette Studiendauer und die für die Nutzenbewertung relevanten Analysezeitpunkte (siehe Tabelle 4-13). Für die Untersuchung von Effektmodifikatoren für die Verträglichkeit wurden die Gesamtraten UE, UE Grad ≥3, UE Grad 3, UE Grad 4 und UE Grad 5, SUE sowie für Behandlungsabbrüche aufgrund UE herangezogen. Weitere Subgruppenanalysen sind in Anhang 4-G zu finden.

Das Thema Subgruppen und mögliche Effektmodifikationen wird im vorliegenden Dossier hinsichtlich folgender Aspekte betrachtet:

1) Untersuchte Subgruppen mit Rationale für deren Auswahl
2) Identifizierung von Subgruppen mit konsistenten Effekten, Herleitung via kombinatorischer Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen (nur für Ergebnisse des direkten Vergleichs aus der Zulassungsstudie CLL11)
3) Medizinisch-biologische Rationale für Subgruppen, die signifikante Interaktionstests liefern (konsistenter Effekt)

Untersuchte Subgruppen mit Rationale

Um Anhaltspunkte für die Konsistenz des Therapieeffekts von G-Clb im Vergleich mit R-Clb zu erhalten, werden im vorliegenden Dossier Subgruppen gemäß den aufgeführten Merkmalen analysiert bzw. potenzielle Effektmodifikatoren für die patientenrelevanten Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erläutert. Als Subgruppenmerkmale wurden zum einen die im Studienprotokoll definierten und bei der Randomisierung angewandten Stratifikationsfaktoren berücksichtigt sowie alle zusätzlich im Protokoll und SAP für Subgruppenanalysen präspezifizierten Variablen für demografische und krankheitsspezifische Patientencharakteristika und prognostisch und/oder prädiktiv relevanten Parameter. Für die Endpunkte zur Verträglichkeit werden die gemäß SGB V relevanten Subgruppen Alter, Geschlecht, geografische Region und Krankheitsschwere (Binet-Stadien) auf mögliche Effektmodifikationen untersucht.

Folgende Subgruppen waren in CLL11 präspezifiziert (a priori definierte Subgruppen) und sind auch in der CONSORT-Tabelle detailliert beschrieben (siehe dazu Anhang 4-F):

- Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch, andere)
- Geografische Region (verwendete Kategorien Stratifizierung: Europa Gruppe 1, Europa Gruppe 2, Asien/Ozeanien, Nord-/Mittelamerika, Südamerika; verwendete Kategorien Dossier: Nordamerika, Zentral- und Südamerika, Westeuropa, Asien-Pazifik, andere)
- Binet-Stadium (A, B, C; Stratifizierungsfaktor)
- CIRS zu Baseline (≤ 6, > 6)
- Kreatinin-Clearance bei Screening (< 70 mL/min, ≥ 70 mL/min)
- Fcγ Polymorphismen:
  - FCγ-Rezeptor Status IIa (131HH, 131HR, 131RR)
  - FCγ-Rezeptor Status IIIa (158FF, 158FV, 158VV)
- ß2 Mikroglobulin (< 3,5 µg/mL, ≥ 3,5 µg/mL)
- Molekulargenetische und zytogenetische Faktoren (17p- or TP53 mutiert, +12, 11q-, 13q-, andere genetische Abberationen, Norm. K)
- Zeit seit der ersten Diagnose (≤ 12 Monate, 13 - 24 Monate, > 24 Monate)
- Zirkulierende Tumorlast (< 25 × 109 Zellen/L, ≥ 25 × 109 Zellen/L)

Die Begründungen für die Wahl der Subgruppen und der jeweiligen Trennpunkte werden nachfolgend ausgeführt.

SGB V Subgruppen

Alter

Sowohl die europäische als auch die amerikanische Zulassungsbehörde fordern ausdrücklich eine gesonderte Betrachtung von älteren Patienten (36, 37). Bei Patienten mit CLL liegt das mittlere Erkrankungsalter für Männer bei 72 Jahren und für Frauen bei 75 Jahren (3). Der Trennpunkt zur Unterscheidung von jüngeren und älteren Patienten ist in CLL11 < 75 vs. ≥ 75 Jahre.

Geschlecht

Die Differenzierung erfolgt nach Geschlecht männlich oder weiblich. Männer erkranken häufiger als Frauen an einer CLL (3).

Krankheitsschwere (Binet-Stadium zu Baseline)

Die Krankheitsschwere wurde anhand des Binet-Stadiums erfasst. Die Stadieneinteilung nach Binet klassifiziert die Stadien A, B und C abhängig von der Anzahl der betroffenen Lymphknotenregionen (Stadium A: < 3; Stadium B: ≥ 3; Stadium C: irrelevant), dem Vorliegen einer Anämie (Stadium A und B: Hämoglobin ≥ 10,0 g/dl; Stadium C: Hämoglobin < 10,0 g/dl) und dem Vorliegen einer Thrombopenie (Stadium A und B: Thrombozyten ≥ 100 /nl, Stadium C: Thrombozyten < 100 /nl) (4).

Geografische Region (anstelle von Zentrums- und Ländereffekten; Stratifizierungsfaktor)

Im Hinblick auf Zentrums- und Ländereffekte erfolgten keine Subgruppenanalysen, da die Darstellung von Zentrums- und Ländereffekten in internationalen und multizentrischen Studien aus folgenden Gründen nicht immer sinnvoll ist.

- Mortalitätsstudien in der Onkologie, in denen es keinen Anlass für die Annahme gibt, dass der Zentrumseffekt einen Einfluss auf die Primär- und Sekundärvariablen hat (38).
- Zentrumseffekt: Bei einem hohen Anteil kleiner Zentren (d. h. mit wenigen Patienten) kommt es vielfach zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten. Zudem können Zentren zum Teil sehr heterogen sein (niedergelassener Arzt vs. große Klinik mit vielen unterschiedlichen Sub-Prüfärzten) und daher nicht als gleichwertig betrachtet werden (38).
- Ländereffekt: Bei einem hohen Anteil kleiner Länder (d. h. mit wenigen Patienten) kommt es vielfach zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten. Der Anteil der Patienten, die in einzelnen Ländern rekrutiert werden, hängt von der Rekrutierungsgeschwindigkeit und der Anzahl der teilnehmenden Zentren ab, sodass in internationalen Studien in einzelnen Ländern häufig nur sehr wenige Patienten vertreten sind (38).

Ist der Anteil kleiner Zentren bzw. Länder mit wenigen Patienten hoch, wird ein Fokus auf diese als nicht sinnvoll erachtet (38). Speziell in Studien mit erwartungsgemäß kleinen Zentren, die überwiegend wenige Patienten pro Zentrum aufweisen, sollte deshalb ein „Pooling“ von Zentren präspezifiziert werden und verblindet erfolgen. Die Regeln für ein Pooling sollten zum Ziel haben, Homogenität für wichtige Einflussfaktoren auf die Messung und das Ergebnis der

Primärvariablen zu erhalten (38). Ein Pooling von kleinen Zentren über verschiedene geografische oder politische Einheiten hinweg, bei gleichzeitiger Beibehaltung großer Zentren ist deshalb nicht angebracht. Ein Pooling auf der Ebene „geografische Region“ hingegen ist nicht nur in der International Conference on Harmonization (ICH) E9 angelegt, sondern auch sinnvoll, wenn diese Regionen in sich homogen hinsichtlich wichtiger Einflussfaktoren sind. Im vorliegenden Dossier wurde ein Pooling auf Ebene der präspezifizierten geografischen Regionen (Nordamerika, Westeuropa, Asien-Pazifik, andere) durchgeführt, da viele kleine Zentren beteiligt sind und eine Regionsdefinition gewählt wurde, die nach medizinischen Überlegungen homogen im Hinblick auf die Behandlungseffekte ist und so der Einfluss gegebenenfalls unterschiedlicher Versorgungssituationen untersuchbar wird.

Tabelle 4-2: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in CLL11 in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten in allen Armen bzw. ≥ 10 Patienten in allen Armen

Kategorie	**Zentrum**			**Länder**			**Region**		
	n	%	% randomisierter Patienten	n	%	% randomisierter Patienten	n	%	% randomisierter Patienten
Gesamt	189	100,0	100,0	25	100,0	100,0	5	100,0	100,0
< 10	188	99,5	95,3	16	64,0	21,9	1	20,0	2,6
≥ 10	1	0,5	4,7	9	36,0	78,1	4	80,0	97,4
Quelle: (12)									

Für eine belastbare Analyse müssen ausreichend hohe Patientenzahlen vorhanden sein, um gesicherte Aussagen über mögliche Unterschiede zu machen. Erst auf der Ebene Region hat ein größerer Anteil der Einheiten (d. h. Regionen) mehr als zehn Patienten pro Behandlungsarm. Aus diesem Grund wird das Pooling von Regionen durchgeführt. Ein Pooling unterhalb der Ebene von Regionen ist zwar möglich, eine gesonderte Auswertung nach Zentrums- und Ländereffekten aufgrund der hohen Zentrenzahl mit jeweils wenigen Patienten aber weder sinnvoll noch belastbar interpretierbar (Tabelle 4-2).

CLL11 wurde weltweit in den Regionen Nordamerika, Zentral- und Südamerika, Westeuropa, Asien-Pazifik und andere durchgeführt. Generell zielt ein Studienprotokoll darauf ab, möglichst homogene Voraussetzungen für die Bewertung der Effektivität und Verträglichkeit einer neuen experimentellen Therapie zu gewährleisten. Dennoch können sich medizinische Standards in unterschiedlichen Ländern und Regionen der Welt aufgrund der lokalen Vorgehensweise unterscheiden.

Weitere Subgruppen

Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch, andere)

Die Rationale für die Unterscheidung nach ethnischer Zugehörigkeit sind beobachtete Unterschiede in der Wirksamkeit von Arzneimitteln bei unterschiedlichen ethnischen Gruppen. Als Gründe werden intrinsische Faktoren, wie z. B. Unterschiede im Metabolismus oder in der Aus-

scheidung von Arzneimitteln, äußere Faktoren, wie Diät oder Umweltfaktoren, oder eine Kombination aus beidem angenommen. In CLL 11 erfolgt die Unterscheidung hinsichtlich der Kategorie kaukasisch in Abgrenzung zu anderen.

CIRS (Komorbiditäten; ≤ 6 Punkte, > 6 Punkte)

Anhand des CIRS werden die Begleiterkrankungen hinsichtlich der chronischen Krankheitslast unter Berücksichtigung ihrer Schwere gemessen. Hierfür werden 14 Organsysteme des Patienten in ihrer Schädigung, Funktionsstörung und Aktivitätsbeeinträchtigung bewertet. Ein Gesamtscore > 6 hat sich als geeignet erwiesen, um Patienten zu identifizieren, die aufgrund ihrer Komorbiditätslast keine vollständige Dosis Fludarabin erhalten sollten (3, 4).

Kreatinin-Clearance (< 70 ml/min, ≥ 70 ml/min)

Eine eingeschränkte Nierenfunktion kann bei Patienten mit CLL die Verträglichkeit einer Chemoimmuntherapie und letztlich auch die Mortalität (39). Als Kriterium für die Nichteignung für eine vollständige Dosis Fludarabin und damit für den Einschluss in die CLL11 mussten Patienten entweder eine Kreatinin-Clearance < 70 ml/min oder einen CIRS > 6 als Maß für vorliegende Komorbiditäten erfüllen. Der Schwellenwert einer Kreatinin-Clearance von < 70 ml/min wird sowohl in der Fachinformation von Fludarabin als auch in der aktuellen S3-Leitlinie genannt (4, 40).

Fcγ-Rezeptor Status IIa, Fcγ-Rezeptor Status IIIa

Im Hinblick auf die Rolle, die FC-Rezeptoren für den Wirkmechanismus von Obinutuzumab spielen, wurden Subgruppenanalysen für Fcγ-Rezeptor Status IIa (131HH, 131HR, 131RR) und Fcγ-Rezeptor Status IIIa (158FF, 158VF, 158VV) durchgeführt.

Molekulargenetische und zytogenetische Faktoren (17p-Deletion oder TP53-Mutation, + 12q, 11q-, 13q-, Keine Abnormität, Andere)

Die Bedeutung von molekulargenetischen und zytogenetischen Faktoren wurde anhand der folgenden Kategorien untersucht: 17p-Deletion oder TP53-Mutation, + 12q, 11q-, 13q-, Keine Abnormität, Andere. Bei Verlust eines Abschnitts vom Chromosom 17, der sogenannten Deletion 17p (del(17p)) und/oder einer Mutation des Gens Tumor Protein 53 (*TP53*) ist z. B. die Prognose schlechter, da diese genetische Veränderung mit deutlich rascherem Progress sowie häufig mit einer Therapierefraktärität gegenüber Chemo-/Chemoimmuntherapien korreliert. Für die Bildung der Labelpopulation, auf der die Auswertungen zu Wirksamkeit und gesundheitsbezogener Lebensqualität im vorliegenden Dossier basieren, wurden Patienten mit del(17p) und oder TP53 aufgrund der bereits nachgewiesenen Nichteignung für eine Chemoimmuntherapie ausgeschlossen.

ß2-Mikroglobulin (< 3,5 mg/l, ≥ 3,5 mg/l)

β_2-Mikroglobulin ist Bestandteil des internationalen CLL-Prognoseindex (CLL-IPI) zur Risikobeurteilung von CLL-Patienten. Die Einteilung von Patienten in eine bestimmte prognostische Gruppe gemäß CLL-IPI hat bisher noch keine klinische Konsequenz (3, 4).

Zeit seit der ersten Diagnose (≤ 12 Monate, 13 – 24 Monate, > 24 Monate)

Als möglicher prognostischer Faktor wurde auch die Zeit seit der ersten Diagnose untersucht. Hierbei werden die Kategorien ≤ 12 Monate, 13 - 24 Monate und > 24 Monate unterschieden.

Zirkulierende Tumorlast (Lymphozyten im peripheren Blut; < 25 x 10^9 Zellen/l, ≥ 25 x 10^9 Zellen/l)

Als weiterer möglicher prognostischer Faktor wurde die zirkulierende Tumorlast anhand der Lymphozyten im peripheren Blut untersucht. Hierbei wurden die Kategorien < 25 x 10^9 Zellen/l und ≥ 25 x 10^9 Zellen/l verwendet.

Nicht berücksichtigte Subgruppen

Folgende in CLL11 präspezifizierte Subgruppen werden für das vorliegende Dossier nicht berücksichtigt:

Kreatinin-Clearance (< 50 ml/min, ≥ 50 ml/min)

Für die Subgruppenanalysen im vorliegenden Dossier wird die Kreatinin-Clearance mit dem Schwellenwert von 70ml/min herangezogen. Dieser hat im Hinblick auf das Anwendungsgebiet (Nichteignung für eine vollständige Dosis Fludarabin) eine deutlich höhere Relevanz und wird sowohl in der Fachinformation von Fludarabin als auch in der aktuellen S3-Leitlinie genannt (4, 40).

Alter (< 65, ≥ 65)

Das mittlere Erkrankungsalter von Patienten mit CLL liegt für Männer bei 72 Jahren und für Frauen bei 75 Jahren (3). Aufgrund des mittleren Erkrankungsalters wird zur Unterscheidung von jüngeren und älteren Patienten im vorliegenden Dossier daher die präspezifizierte Subgruppe mit einem Schwellenwert von 75 Jahren verwendet.

Kombinatorische Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen

Interaktionstests für Subgruppen

In diesem Nutzendossier sollen Interaktionstests für alle wichtigen Subgruppenanalysen (Treatment-by-subgroup) für alle patientenrelevanten Endpunkte dargestellt werden. In die Betrachtung fließen die von Roche als patientenrelevant erachteten Endpunkte ein. Über diese Endpunkte und deren Relevanz entscheidet letztendlich der G-BA am Ende des Verfahrens.

Es erfolgt die inhaltliche Prüfung a) auf Konsistenz der Interaktionen mittels kombinatorischer, statistischer Aspekte und b) bezüglich der medizinisch-biologischen Relevanz.

ad a)

- Konsistenz der (signifikanten) Ergebnisse über einzelne Endpunkte hinweg
- Gleichgerichtete Effekte in den Kategorien der Subgruppen
- Umfang der verfügbaren Information (z. B. limitierte Anzahl von zeitabhängigen Ereignissen bei bestimmten Subgruppen)

ad b)

- Vorhandensein einer medizinischen Rationale, um eine inhaltlich korrekte Interpretation zu gewährleisten.

Die Anzahl der inhaltlich sinnvollen und daher berücksichtigten Interaktionstests lässt sich wie folgt darstellen (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests

	Wirksamkeit	**PRO**	**Verträglichkeit**	**Insgesamt**
Anzahl der Endpunkte	2	15	7	24
Anzahl der Subgruppen	13	13	4	-
Durchführbare Subgruppenanalysen maximal	**26**	**390**	**28**	**444**
Durchgeführte Subgruppenanalysen[a]	**22**	**257**	**22**	**301**
Anzahl erwarteter falsch positiver Testergebnisse bei α = 0,05	**1.10**	**12.85**	**1.10**	**15.05**

a: Auf Berücksichtigung von nicht interpretierbaren Subgruppenanalysen wurde verzichtet. Subgruppen waren nicht interpretierbar, wenn (i) in einer Subgruppenkategorie insgesamt weniger als zehn Patienten beobachtet wurden und/oder in den Responder-Analysen weniger als zehn Ereignisse beobachtet wurden, (ii) wenn der Interaktionstest nicht ermittelbar war oder (iii) wenn der Effektschätzer und das zugehörige KI nicht ermittelbar waren. Diese Analysen hätten einzig eine Beschreibung der Häufigkeiten der Ereignisse in den Subgruppenkategorien eines Behandlungsarms als Information.
PRO: Patient reported outcome (patientenberichteter Endpunkt)

Damit ergeben sich insgesamt 301 medizinisch relevante und hinsichtlich der Fallzahlen belastbare Einzeltests. Dies entspricht nicht dem ursprünglich geplanten globalen zweiseitigen 5 %-Signifikanzniveau, sondern gemäß $\alpha^* = 1-(1-\alpha)k$ mit ($\alpha = 0{,}05$ [zweiseitig] und k = Anzahl der Vergleiche) einem Niveau von ca. 100 %. Entsprechend beträgt die Wahrscheinlichkeit von mindestens einer falsch positiven Entscheidung nahezu 100 %. Deshalb wird als methodisches Kriterium für Konsistenz eines Subgruppeneffekts über Endpunkte hinweg lediglich bei überzufällig häufigen Interaktionstests von einem möglichen Signal ausgegangen. Gleichzeitig muss die Basis für das jeweilige Ergebnis eine ausreichend große Zahl von Patienten oder Ereignissen sein.

Subgruppen, deren tatsächliche Anzahl an signifikanten Interaktionen kleiner, gleich oder nur minimal größer ist, als die rein zufällig erwartete Anzahl solcher signifikanten Interaktionen, wurden nicht als Effektmodifikatoren betrachtet, sondern als Zufallsbefund.

Auf Basis der Daten des direkten Vergleichs (CLL11) werden nur Subgruppenergebnisse mit überzufällig häufigen Interaktionen dargestellt.

Medizinisch-biologische Rationale für Subgruppen mit überzufällig häufig signifikanten Interaktionstests

Neben der statistischen Signifikanz muss eine biologische bzw. medizinische Rationale für die Interaktion vorliegen, damit diese als relevant bewertet wird. Aus dem Verständnis medizinisch-biologischer Zusammenhänge können die in klinischen Studien identifizierten überzufällig häufigen Interaktionen von Ergebnissen mit Effektmodifikatoren in vielen Fällen begründet werden. Jedoch lässt sich nicht jede Interaktion durch eine medizinisch-biologische Rationale erklären. Selbst bei Vorliegen einer potenziellen Rationale muss diese nicht immer zutreffen. Deshalb ist es wichtig, die Gesamtschau aller vorgefundenen Interaktionen zu betrachten und zu prüfen, ob sich ein vermuteter medizinisch-biologischer Zusammenhang auch konsistent über alle Ergebnisse in diesem Kontext hinweg erklären lässt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Aufgrund der vorliegenden Evidenz aus einem direkten Vergleich wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein", Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
CLL11 (BO21004, NCT01010061, NCT01998880, NCT02053610)	ja	ja	abgeschlossen	12/09 – 08/17 (8 Jahre)	G-Clb: Obinutuzumab + Chlorambucil R-Clb: Rituximab + Chlorambucil Clb: Chlorambucil
GAIA (NCT02950051)	nein	nein*	laufend	Beginn: 10/16	SCIT: Standard Chemoimmuntherapie RVe: Rituximab + Venetoclax GVe: Obitunuzumab + Venetoclax GIVe: Obitunuzumab + Ibrutinib + Venetoclax
BO29448 (NCT02336048)	nein	ja	abgebrochen	06/15 – 09/18	Plazebo + Obinutuzumab + Chlorambucil Tocilizumab + Obinutuzumab + Chlorambucil
CLL14 (BO25323, NCT02242942)	nein	ja	laufend	Beginn: 12/14	Safety Run-in Obinutuzumab + Venetoclax Obinutuzumab + Chlorambucil Obinutuzumab + Chlorambucil
GAGE (NCT01414205)	nein	nein*	abgeschlossen	10/11 – 03/16	Obinutuzumab 1000 mg Obinutuzumab 2000 mg
GAUGUIN (BO20999, NCT00517530)	nein (supportiv)	ja	abgeschlossen	09/07 - 11/13	Phase I: Dosiseskalation Phase II: Obinutuzumab

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abge-schlossen / abge-brochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
					(400/400 mg) Obinutuzumab (1600/800 mg) Obinutuzumab (1000/1000 mg)
GIVE (EudraCT: 2015-004985-27 / HO139)	nein	nein*	laufend	Beginn: 09/16	Obinutuzumab (Prä-Induktionstherapie) Obinutuzumab + Venetoclax (Induktionstherapie) Venetoclax (Erhaltungstherapie) Obinutuzumab (Prä-Induktionstherapie) Obinutuzumab + Venetoclax (Induktionstherapie) Venetoclax, MRD-abhängig (Erhaltungstherapie)
CLL07 (ACTRN12614000376640)	nein	nein*	laufend	Beginn: 12/15	<u>G-FC3:</u> Obinutuzumab + Fludarabin + Cyclophosphamid <u>G-Clb:</u> Obinutuzumab + Chlorambucil
*finanziell beteiligt Die Angaben zur Studiendauer wurden den Studienberichten und dem klinischen Studienregister Clinicaltrials.gov entnommen CLL: Chronische lymphatische Leukämie; iNHL: Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom; MRD Minimale residuale Erkrankung; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand von Tabelle 4-4: 16.02.2021

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-4 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
GAIA (NCT02950051)	A2 (Abweichende Intervention)
BO29448 (NCT02336048)	A2 (Abweichende Intervention)
CLL14 (BO25323, NCT02242942)	A3 (Abweichende Vergleichstherapie)
GAGE (NCT01414205)	A2 (Abweichende Intervention)
GAUGUIN (BO20999, NCT00517530)	A3 (Abweichende Vergleichstherapie)
GIVE (EudraCT: 2015-004985-27 / HO139)	A2 (Abweichende Intervention)
CLL07 (ACTRN12614000376640)	A3 (Abweichende Vergleichstherapie)

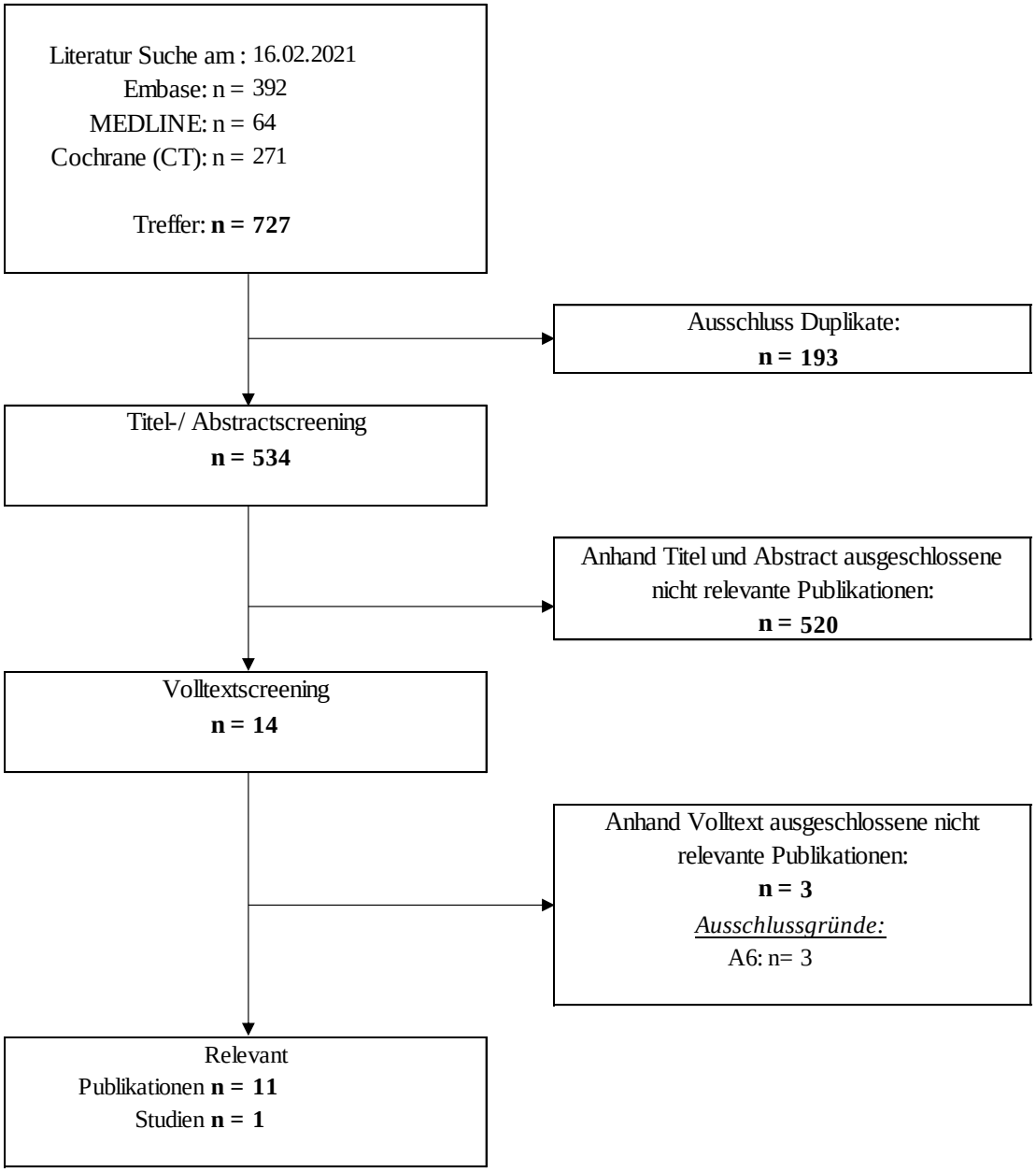
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.



Cochrane (CT): Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Recherche zur Identifizierung von RCT zu Obinutuzumab wurde am 16.02.2021 in allen beschriebenen Datenbanken durchgeführt. Die entsprechenden Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert. Nach Ausschluss der Duplikate wurden die verbliebenen 534 Treffer einem Screeningprozess (siehe Abbildung 1) unterzogen, in dem sie gemäß den in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien selektiert wurden. Elf Treffer wurden durch beide Reviewer als relevant eingestuft. Identifiziert wurde die Studie CLL11 (BO21004) (41–51).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
CLL11 (BO21004)	Clinicaltrials.gov (50, 52, 53) EU-CTR (54) WHO-ICTRP (55–58)	ja	ja (41–51)	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand von Tabelle 4-6: 16.02.2021

Die Suche zur Identifizierung von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studienregistern wurde am 16.02.2021 in den Registern Clinicaltrials.gov, EU-CTR, ICTRP Search Portal und Arzneimittel-Informationssystem und am 23.02.2021 im Clinical Data Suchportal der EMA durchgeführt. Die anschließende Selektion erfolgte gemäß den in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien. Dabei wurde die Studie CLL11 (BO21004) identifiziert (50, 52–58).

Aufgrund technischer Probleme des Studienregisters ICTRP Search Portal wegen der COVID-19 Pandemie konnten zum Zeitpunkt der Recherche keine einzelnen Registereinträge heruntergeladen werden. Zu einem späteren Zeitpunkt kurz vor Einreichung des Dossiers war es dann möglich, die einzelnen Registereinträge für die eingeschlossenen Studien aus der neuen Testversion der WHO-Datenbank zu extrahieren.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)**
CLL11 (BO21004)	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2014-08-15-D-120) (59) Nutzenbewertung G-BA (60) Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (61) Beschlusstext (62) Tragende Gründe zum Beschluss (63) Zusammenfassende Dokumentation (64)	Ja	Ja (41–51)	Ja (50, 52–58)
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 19.02.2021 durchgeführt. Dabei wurde die Studie CLL11 (BO21004) identifiziert.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte

identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
CLL11 (BO21004)	ja	ja	nein	ja (11, 12)	ja (50, 52–58)	ja (41–51, 59–64)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

In Tabelle 4-9 und Tabelle 4-10 bis Tabelle 4-12 sind die eingeschlossene Studie, die Charakteristika der Interventionen und die Charakteristika der Studienpopulationen dargestellt.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CLL11 (BO21004)	RCT, offen, parallel	Erwachsene, nicht-vorbehandelte Patienten mit CD20+ B-Zellen CLL (gemäß IWCLL-Kriterien) und klinisch relevanten Komorbiditäten (CIRS-Score > 6 und/oder Kreatinin-Clearance < 70 ml/min)	G-Clb (N=333) R-Clb (N=330) Clb- Monotherapie (N=118)	**Screening-Phase:** max. 28 Tage zur Überprüfung der Patienteneignung **Behandlungsphase:** max. sechs Behandlungszyklen à 28 Tage **Follow-up Phase:** nach Gabe der letzten Studienmedikation bis Eintreten einer Progression/Rezidiv bzw. Beginn einer weiteren CLL Therapie **Nachbeobachtung auf Überleben:** nach Eintreten einer Progression/Rezidiv/ Beginn einer weiteren CLL-Therapie Nachbeobachtung auf Überleben bis max. fünf Jahre nach Einschluss des letzten Patienten. **Datenschnitte:** 11.07.2012 (Stufe 1a) 10.08.2012 (Stufe 1b) 09.05.2013 (Stufe 2) 10.10.2017 (final)	**Ort:** 189 Zentren in 25 Ländern (Stage 2) 201 Zentren in 26 Ländern (Stage 1a/b) Länder mit der höchsten Anzahl rekrutierter Patienten waren: Deutschland, Spanien, Frankreich, Italien, Australien **Zeitraum:** 09.12.2009 - 23.08.2017	**Primärer Endpunkt:** PFS (Bewertung durch Prüfarzt) **Sekundäre Endpunkte (u.a.):** PFS (Bewertung durch IRC) OS Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CLL16) Verträglichkeit

CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Clb: Chlorambucil, EORTC QLQ-C30: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Core Quality of Life Questionnaire; EORTC QLQ-CLL16: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire-Chronic Lymphocytic Leukaemia Module; G-Clb: Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil IRC: Independent review committee; IWCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; R-Clb: Rituximab in Kombination mit Chlorambucil
Quelle: (11, 12)

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT

Studie	G-Clb	R-Clb	Clb	Behandlungscharakteristika
CLL11 (BO21004)	**Obinutuzumab-Gabe:** max. sechs Zyklen à 28 Tage Zyklus 1: insg. 3000 mg jeweils 1000 mg i.v. am Zyklustag 1, 8 und 15 Folgezyklen (2 - 6): 1000 mg i.v. am Zyklustag 1[a] Keine Bolusgabe Keine Dosisreduktion **Chlorambucil-Gabe:** siehe Clb-Arm	**Rituximab-Gabe:** max. sechs Zyklen à 28 Tage Zyklus 1: 375 mg/m^2 i.v. am Zyklustag 1 Folgezyklen (2 - 6): 500 mg/m^2 i.v. am Zyklustag 1[b] Keine Dosisreduktion **Chlorambucil-Gabe:** siehe Clb-Arm	**Chlorambucil-Gabe:** max. sechs Zyklen à 28 Tage Zyklus 1 - 6: 0,5 mg/kg Körpergewicht Clb oral an Zyklustag 1 und 15[c] Kappung der Dosis bei Patienten mit BMI über 35 kg/m^2 auf die Dosis eines Patienten gleicher Körpergröße mit BMI von 35 kg/m^2	**Prä-Medikation zur Antikörpergabe:** Acetaminophen/Paracetamol (oral, 650-1000 mg) etwa 30 Minuten vor Beginn einer Antikörperinfusion (Obinutuzumab oder Rituximab) Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin 50-100 mg) etwa 30 Minuten vor Beginn einer Antikörperinfusion. Optional für G-Clb bei Infusionen ohne höhergradige IRR, bei vorangegangenen Infusionen. Kortikosteroide (z. B. 100 mg Prednisolon i.v.): Studienbeginn: empfohlen für Patienten mit hohem IRR-Risiko bei G-Clb- und R-Clb-Patienten mit einer Lymphozytenzahl > 25×10^9/l. Ab Protokoll-Amendment E: Kortikosteroide für alle G-Clb-Patienten mit Lymphozytenzahl > 25×10^9/l. Ab Protokoll-Amendment F: verpflichtende Gabe von Kortikosteroiden (100 mg Prednisolon, 20 mg Dexamethason oder 80 mg Methylprednisolon) für alle G-Clb- und R-Clb-Patienten vor erster Infusion und nach Auftreten von Grad 3-IRR bei vorangegangener Antikörpergabe. Aussetzen antihypertensiver Medikation: Studienbeginn: keine Vorgaben zu Antihypertensivamedikation Ab Protokoll-Amendment F: Hinweis auf prophylaktisches Aussetzen von Antihypertensiva für zwölf Stunden vor Antikörper-infusion zur Minimierung einer von IRR verursachten Hypotension. Ab Protokoll-Amendment G: Verpflichtender Verzicht auf Antihypertensiva am Morgen von und während Obinutuzumab-Infusionen. Ausnahme: Behandlung von IRR-induziertem/assoziiertem Bluthochdruck. Tumorlyse-Syndrom Prophylaxe: für Patienten mit hoher Tumorlast (Lymphozytenzahl > 25×10^9/l oder Bulk-Tumor) Antibiotikaprophylaxe: starke Empfehlung für Antibiotikagabe bei Patienten mit Neutropenie-Risiko bzw. nach Entwicklung einer Neutropenie

a: Teilweise Aufsplitten der ersten Dosis bei Zyklus 1 auf zwei Dosen zur Vermeidung von IRR (siehe Anhang 4-E)
b: Gabe gemäß klinischer Praxis auf Basis der Fachinformation
c: Beim Auftreten von Zytopenien, Grad 3 oder 4: Verschieben der nächsten Clb-Dosis um max. vier Wochen und/oder Reduzierung (max. 50 %) der Dosis (ohne spätere Erhöhung der Dosis).
BMI: Body Mass Index; Clb: Chlorambucil; G-Clb: Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil; i.v.: intravenös; R-Clb: Rituximab in Kombination mit Chlorambucil
Quelle: (11, 12)

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (demografische Patientencharakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CLL11	**Studienpopulation**		**Labelpopulation**	
	G-Clb N=333	**R-Clb N=330**	**G-Clb N=255**	**R-Clb N=242**
Geschlecht [n (%)]				
n	333	330	255	242
männlich	203 (61,0)	204 (61,8)	158 (62,0)	147 (60,7)
weiblich	130 (39,0)	126 (38,2)	97 (38,0)	95 (39,3)
Alter [Jahre]				
n	333	330	255	242
Mittelwert (SD)	71,9 (8,68)	71,5 (8,82)	73,25 (7,39)	73,81 (7,01)
Gewicht [kg]				
n	333	329	255	242
Mittelwert (SD)	73,55 (14,18)	73,83 (15,19)	73,25 (14,40)	72,73 (15,20)
Größe [cm]				
n	333	330	255	242
Mittelwert (SD)	166,7 (9,81)	167,0 (9,72)	166,76 (10,22)	166,61 (9,74)
Geografische Region [n (%)]				
n	333	330	255	242
Nordamerika	16 (4,8)	13 (3,9)	12 (4,7)	13 (5,4)
Zentral- und Südamerika	10 (3,0)	7 (2,1)	3 (1,2)	2 (0,8)
Westeuropa	205 (61,6)	199 (60,3)	175 (68,6)	165 (68,2)
Asien-Pazifik	23 (6,9)	22 (6,7)	20 (7,8)	18 (7,4)
Andere	79 (23,7)	89 (27,0)	45 (17,6)	44 (18,2)
Ethnische Zugehörigkeit [n (%)]				
n	333	330	255	242
kaukasisch	317 (95,2)	313 (94,8)	246 (96,5)	231 (95,5)
andere	16 (4,8)	17 (5,2)	9 (3,5)	11 (4,5)

N: Anzahl der Patienten in Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal in der Analyse;
SD: Standardabweichung
Quelle: (11, 65)

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsspezifische Patientencharakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CLL11	**Studienpopulation**		**Labelpopulation**	
	G-Clb N=333	**R-Clb N=330**	**G-Clb N=255**	**R-Clb N=242**
Zeit von initialer CLL-Diagnose bis Randomisierung [n (%)]				
n	332	330	254	242
≤ 12 Monate	93 (27,9)	114 (34,5)	60 (23,6)	70 (28,9)
13 – 24 Monate	52 (15,6)	46 (13,9)	41 (16,1)	31 (12,8)
> 24 Monate	187 (56,2)	170 (51,5)	153 (60,2)	141 (58,3)
CIRS-Score [n (%)]				
n	333	330	255	242
≤ 6 Punkte	74 (22,2)	84 (25,5)	63 (24,7)	75 (31,0)
> 6 Punkte	259 (77,8)	246 (74,5)	192 (75,3)	167 (69,0)
Kreatinin-Clearance [n (%)]				
n	333	329	255	242
< 70 ml/min	216 (64,9)	209 (63,3)	178 (69,8)	176 (72,7)
≥ 70 ml/min	117 (35,1)	120 (36,4)	77 (30,2)	66 (27,3)
Involvierte Bereiche [n (%)]				
n	333	330	255	242
Cervical ja	235 (70,6)	242 (73,3)	178 (69,8)	170 (70,2)
Cervical nein	98 (29,4)	88 (26,7)	77 (30,2)	72 (29,8)
Axilla ja	224 (67,3)	226 (68,5)	165 (64,7)	162 (66,9)
Axilla nein	109 (32,7)	104 (31,5)	90 (35,3)	80 (33,1)
Leisten ja	177 (53,2)	181 (54,8)	128 (50,2)	133 (55,0)
Leisten nein	156 (46,8)	149 (45,2)	127 (49,8)	109 (45,0)
Leber ja	66 (19,8)	71 (21,5)	45 (17,6)	48 (19,8)
Leber nein	267 (80,2)	259 (78,5)	210 (82,4)	194 (80,2)
Milz ja	167 (50,2)	175 (53,0)	131 (51,4)	126 (52,1)
Milz nein	166 (49,8)	155 (47,0)	124 (48,6)	116 (47,9)
ECOG PS [n (%)]				
n	322	317	255	241
0	106 (32,9)	104 (32,8)	91 (35,7)	85 (35,3)
1	173 (53,7)	155 (48,9)	136 (53,3)	111 (46,1)
2	41 (12,7)	55 (17,4)	27 (10,6)	43 (17,8)
3	2 (0,7)	3 (0,9)	1 (0,4)	2 (0,8)
4	0	0	0	0
Binet-Stadium [n (%)]				
n	333	330	255	242
A	74 (22,2)	74 (22,4)	59 (23,1)	57 (23,6)
B	142 (42,6)	135 (40,9)	104 (40,8)	85 (35,1)
C	117 (35,1)	121 (36,7)	92 (36,1)	100 (41,3)

CLL11	Studienpopulation		Labelpopulation	
	G-Clb N=333	**R-Clb N=330**	**G-Clb N=255**	**R-Clb N=242**
B-Symptomatik [n (%)]				
n	331	326	255	241
Fieber ja	10 (3,0)	13 (4,0)	8 (3,1)	7 (2,9)
Fieber nein	321 (97,0)	313 (96,0)	247 (96,9)	234 (97,1)
n	330	326	254	241
Nachtschweiß ja	112 (33,9)	118 (36,2)	76 (29,9)	69 (28,6)
Nachtschweiß nein	218 (66,1)	208 (63,8)	178 (70,1)	172 (71,4)
n	331	326	255	241
Gewichtsverlust ja	45 (13,6)	52 (16,0)	31 (12,2)	36 (14,9)
Gewichtsverlust nein	286 (86,4)	274 (84,0)	224 (87,8)	205 (85,1)
Molekulargenetische und zytogenetische Faktoren				
n	295	287	255	242
17p-Deletion oder TP53-Mutation	22 (6,6)	20 (6,1)	-	-
+ 12q	46 (13,8)	47 (14,2)	45 (17,6)	44 (18,2)
11q-	47 (14,1)	50 (15,2)	46 (18,0)	43 (17,8)
13q-	85 (25,5)	85 (25,8)	79 (31,0)	75 (31,0)
Keine Abnormität	74 (22,2)	63 (19,1)	65 (25,5)	58 (24,0)
Andere	21 (6,3)	22 (6,7)	20 (7,8)	22 (9,1)

CIRS: Cumulative illness rating scale; Clb: Chlorambucil; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; G-Clb: Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil; ITT: Intention to treat; N: Anzahl der Patienten in Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal in der Analyse; R-Clb: Rituximab in Kombination mit Chlorambucil; SD: Standardabweichung
Quelle: (11, 65)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Design von CLL11

CLL11 ist eine offene, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie mit G-Clb im Vergleich zur Therapie mit R-Clb und mit Clb in Monotherapie (siehe Abbildung 2) (11, 12). In die Studie wurden Patienten mit nicht vorbehandelter CLL und Komorbiditäten eingeschlossen. CLL11 ist in drei Stufen eingeteilt: Stufe 1a, 1b und 2 (siehe Abbildung 2). Für das vorliegende Dossier ist Stufe 2 relevant, daher werden die Stufen 1a und 1b im Folgenden nur kurz beschrieben.

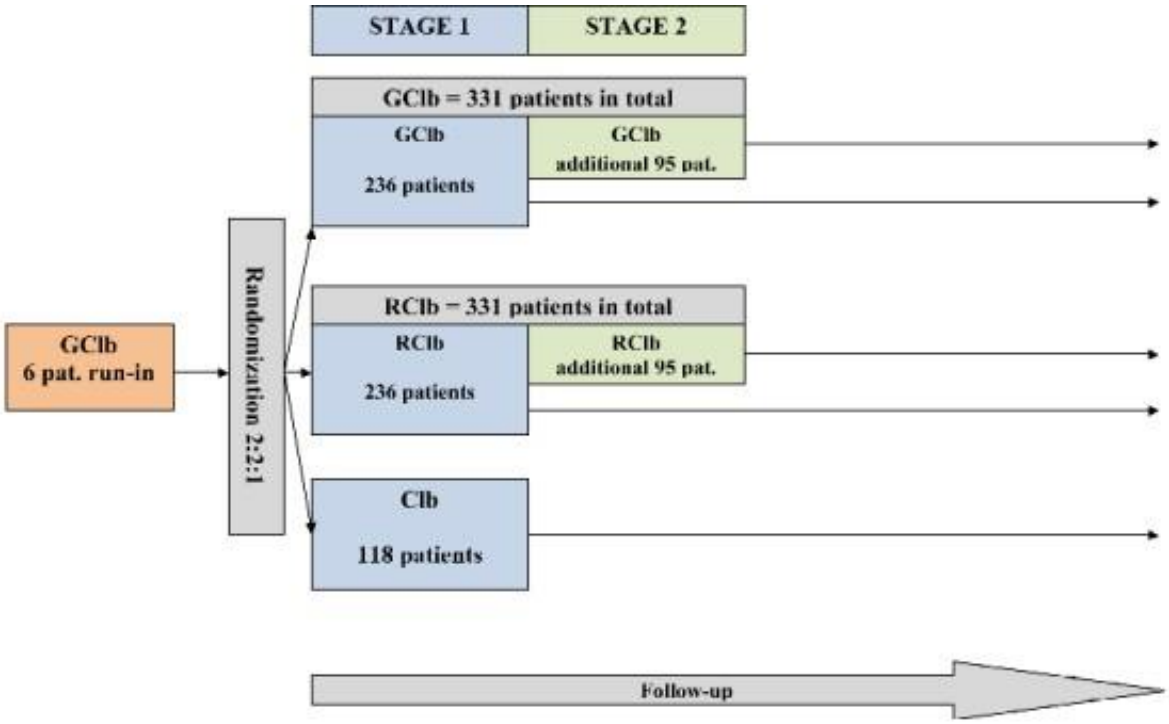


Abbildung 2: CLL11 Studiendesign
Quelle: (12)

Studienziel

Das primäre Ziel der Studie war der Nachweis einer Überlegenheit von G-Clb gegenüber R-Clb in der Stufe 2 bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit. Weiterhin wurden G-Clb und R-Clb jeweils mit Clb verglichen (Stufe 1a und 1b) (11, 12).

Endpunkte

Der primäre Endpunkt in CLL11 war PFS (Bewertung durch Prüfarzt), definiert als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintreten eines PFS-Ereignisses (Progression, Rezidiv oder Tod durch jegliche Ursache) (11, 12).

Sekundäre Endpunkte umfassten PFS (Bewertung durch IRC), OS, Ansprechraten am Behandlungsende, Bestes Ansprechen, Ereignisfreies Überleben, Krankheitsfreies Überleben, Dauer des Ansprechens bei Patienten mit mindestens partieller Remission (PR, CR, CRi [complete response with incomplete blood count recovery]), Zeit bis zum Beginn einer erneuten

CLL-Therapie, minimale Resterkrankung (MRD, Minimal residual disease), Verträglichkeit sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CLL16).

Statistische Analyse

Die Analyse des primären Endpunktes PFS (Bewertung durch Prüfarzt) wurde unter Verwendung des zweiseitigen Log-Rank-Tests zum Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt. Die Tests waren stratifiziert nach Binet-Stadium. Der Stratifizierungsfaktor geografische Region wurde nicht als prognostischer Faktor eingeschätzt und daher nicht in der Analyse berücksichtigt. Zusätzlich wurden zweiseitige nicht stratifizierte Log-Rank-Tests durchgeführt, um die primäre Analyse zu bestätigen. Die Überlebenszeitkurven und die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses sowie Überlebensraten zu definierten Zeitpunkten mit zugehörigen 95 %-KI wurden mit der KM-Methode ermittelt.

Ein- und Ausschlusskriterien

Die Studienpopulation umfasste erwachsene, nicht-vorbehandelte Patienten mit CD20+B-Zellen CLL (gemäß IWCLL-Kriterien) und klinisch relevanten Komorbiditäten (CIRS-Gesamtscore > 6 und/oder Kreatinin-Clearance < 70 ml/min bei Screening), die gemäß IWCLL-Kriterien behandlungsbedürftig sind und für eine Therapie mit vollständiger Dosis Fludarabin nicht infrage kommen (11, 12).

Studiendauer

Der erste Patient wurde am 09.12.2009 in die Studie eingeschlossen. Die letzte Visite des letzten Patienten fand am 23.08.2017 statt. CLL11 ist abgeschlossen. Der letzte Datenschnitt erfolgte am 10.10.2017 (11, 12).

Datenschnitte

Hintergrund

Studien mit geplanten sowie von Zulassungsbehörden zusätzlich geforderten Zwischenauswertungen, finalen bzw. konfirmatorischen Analysen und Follow-up Datenschnitten stellen für die Bewertung der Studienergebnisse eine Herausforderung dar. Die unterschiedlichen Analysen (im Folgenden auch Datenschnitte genannt) sind für die Interpretation der Ergebnisse meist nicht als gleichwertig zu betrachten und können je Endpunkt zu unterschiedlichen Zeitpunkten stattfinden. Es sind folgende Datenschnitte bzw. Analysen zu unterscheiden:

- Finale bzw. konfirmatorische Analysen
- Zwischenauswertungen (geplant und/oder ungeplant bzw. von Behörden gefordert)
- Follow-up Datenschnitte

Finale bzw. konfirmatorische Analysen

Diese Analysen sind präspezifiziert und bilden die Grundlage der Studienplanung. Sie haben damit die höchste Aussagekraft. Die Studie ist geplant, um für definierte Endpunkte zu diesen Datenschnitten eine finale bzw. konfirmatorische Aussage zu ermöglichen. Alle weiteren Analysen haben nicht die gleiche Wertigkeit. Finale bzw. konfirmatorische Analysen können zu

mehreren Zeitpunkten durchgeführt werden, dann aber für unterschiedliche Endpunkte. Insbesondere bei TTE-Endpunkten kann es sein, dass die notwendige Anzahl von Ereignissen nicht zeitgleich für alle Endpunkte erreicht wird. Dies gilt z. B. dann, wenn der eine Endpunkt im Verlauf der Erkrankung vor dem anderen liegt (z. B. Progress vor Tod).

Zwischenauswertungen

Geplant:

Mit einer adäquaten biometrischen Planung einer Zwischenauswertung sind die formalen statistischen Kriterien zur vorzeitigen Beendigung einer klinischen Studie erfüllt. Eine weitere Randbedingung besteht darin, dass medizinische Aspekte bei der Wahl des Zeitpunktes adäquat berücksichtigt wurden.

Ungeplant:

Nicht im Protokoll präspezifizierte Analysen sind möglichst zu vermeiden. Eine Ausnahme bilden Analysen, die durch behördliche Anforderung durchgeführt werden. Diese Analysen haben keinen konfirmatorischen, sondern orientierenden Charakter. Mittels dieser Analysen sollen bestehende Trends im Rahmen des Zulassungsverfahrens überprüft werden, um die Unsicherheit im Hinblick auf die finale bzw. konfirmatorische Analyse zu reduzieren.

Follow-up Datenschnitte

Nach der finalen bzw. konfirmatorischen Analyse sind die weiteren späteren Datenschnitte aus statistischer Sicht als explorative Follow-up-Analysen zu betrachten, die nicht die gleiche inferenzstatistische Bedeutung haben. Dies gilt insbesondere für verblindete RCT, da die vorzeitige Beendigung der Studie zumeist auch Änderungen am Studiendesign mit sich bringt. Eine Ausnahme stellen die Datenschnitte zur Verträglichkeit und zum OS dar, da hier die Akkumulation des Wissens, insbesondere auch bei seltenen Ereignissen, große Bedeutung hat.

Datenschnitte in CLL11

Die Randomisierung der Studie erfolgte in drei Stufen (1a, 1b und 2, vgl. Abbildung 2). Demzufolge wurden für diese drei Stufen in den jeweiligen Studienprotokollen unterschiedliche Datenschnitte prädefiniert (11, 12).

Stufe 1a

Die Analyse basiert auf allen Patienten, die während der ersten Studienphase randomisiert wurden und sollte nach der Beobachtung von 175 PFS Ereignissen über alle Behandlungsarme durchgeführt werden. Des Weiteren mussten zusätzlich 250 randomisierte Patienten mindestens ein Jahr lang beobachtet werden. Die Stufe 1a erfolgte mit dem Datenschnitt vom 11.07.2012. Die Ergebnisse dieser Analyse sind im Studienbericht zur Stufe 1a vom März 2013 dokumentiert (ohne Ergebnisse des Vergleiches G-Clb vs. R-Clb) (siehe CSR Stufe 1a).

Stufe 1b

Die Analyse basiert auf allen Patienten, die während der ersten Studienphase randomisiert wurden. Die Analyse in Stufe 1b sollte nach 155 PFS-Ereignissen in den aggregierten Behandlungsarmen G-Clb und R-Clb und weiteren drei Monaten Follow-up durchgeführt werden. Die

Stufe 1b erfolgte mit dem Datenschnitt vom 10.08.2012 und enthielt den konfirmatorischen Vergleich von R-Clb mit Clb auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 %. Die Ergebnisse dieser Analyse sind im Studienbericht zur Stufe 1b Analyse vom März 2013 dokumentiert (siehe CSR Stufe 1b).

Stufe 2

Die Stufe 2-Analysen basieren auf allen randomisierten Patienten der Arme G-Clb und R-Clb. Eine erste Stufe 2 Analyse war geplant, sobald 300 PFS-Ereignisse (75 % aller erwarteten PFS-Ereignisse) in den aggregierten G-Clb und R-Clb-Armen aufgetreten sind. Die Stufe 2 erfolgte mit dem Datenschnitt vom 09.05.2013.

Die Ergebnisse der Analysen zum Interim-Test sind im Studienbericht zur Stufe 2 im Dezember 2013 dokumentiert und bilden die Grundlage der in diesem Dossier berichteten Ergebnisse (siehe CSR Stufe 2, im Folgenden CSR genannt) (11).

Aufgrund der signifikanten Ergebnisse des Interim-Tests konnte der konfirmatorische Teil der CLL11-Studie mit der ersten Stufe 2-Analyse vom 09.05.2013 abgeschlossen werden.

Um die Integrität der sequentiellen Teststrategie zum Vergleich der Arme G-Clb und R-Clb zu erhalten, wurden die Ergebnisse zu diesem Vergleich von einem unabhängigen Gutachterkomitee (DSMB, Data Safety Monitoring Board) erst nach Abschluss der konfirmatorischen Testkaskade G-Clb im Vergleich zu R-Clb zur Verfügung gestellt. Sie bilden den klinisch maßgeblichen Vergleich zweier Chemoimmuntherapien ab und sind Grundlage der weiteren Betrachtungen.

Finale Auswertung:

Die finale Auswertung aller Stufen erfolgte zum 10.10.2017 nach den medianen Beobachtungszeiten von 62,5 Monaten (Stufe 1a), 57,7 Monaten (Stufe 1b) und 59,4 Monaten (Stufe 2).

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde der finale bzw. konfirmatorische Datenschnitt vom 09.05.2013 verwendet. Für die Endpunktkategorie Mortalität basieren die primären Analysen dieses Dossiers auf dem finalen Datenschnitt (10.10.2017). Supportiv werden Analysen zum finalen bzw. konfirmatorischen Datenschnitt (09.05.2013) dargestellt. Für die Verträglichkeit wird der finale Datenschnitt vom 10.10.2017 dargestellt.

Tabelle 4-13: Datenschnitte und Wertigkeit der Analysen in der CLL11-Studie

Auswertungen	**Anzahl der PFS-Ereignisse**	**Datenschnitt**	**Wertigkeit der Wirksamkeitsanalysen**			
			PFS (IRC)	**OS**	**Lebens-qualität**	**Verträg-lichkeit**
Stufe 1a (Präspezifiziert),	125	11.07.2012	ZA	ZA	ZA	n.a.
Stufe 1b (Präspezifiziert)		10.08.2012	ZA	ZA	ZA	n.a.
Stufe 1 (Präspezifiziert)	Stufe 1a (G-Clb vs. R-Clb): 125	09.05.2013	CSR-Update	CSR-Update	CSR-Update	CSR-Update
Stufe 2 (Präspezifiziert, Zwischenanalyse)	300	09.05.2013	**final bzw. konfirma-torisch**	ZA	**final bzw. konfirma-torisch**	ZA
Stufe 2 Stufe 1a (Post-Authorization)		11.05.2015	CSR-Update	CSR-Update	CSR-Update	CSR-Update
Finale Auswertung aller Stufen	Stufe 1a (G-Clb vs. R-Clb vs. Clb): 175 Stufe 1a (G-Clb vs. Clb): 105 Stufe 1b (R-Clb vs. Clb): 145 Stufe 2 (G-Clb vs. R-Clb): 406	10.10.2017	FU	**final bzw. konfirma-torisch**	FU	**final bzw. konfirma-torisch**

Clb: Chlorambucil; FU: Follow-up; G-Clb: Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil; n.a.: nicht ausgewertet; PFS: progressionsfreies Überleben; R-Clb: Rituximab in Kombination mit Chlorambucil;
ZA: Zwischenauswertung
Quelle: (11, 12)

Randomisierung

Die Randomisierung der Studie erfolgte in zwei Stufen (siehe Abbildung 2): In der ersten Stufe wurden geeignete Patienten im Verhältnis von 2:2:1 in die Behandlungsarme G-Clb:R-Clb:Clb randomisiert (11, 12). Diese Stufe ist nicht Gegenstand des Dossiers. In der zweiten Stufe wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme G-Clb oder R-Clb randomisiert. Bis zum Ende der Stufe 2 war die Randomisierung von insgesamt 780 Patienten geplant. Es wurden für Stufe 1 und Stufe 2 insgesamt 781 Patienten randomisiert. Davon wurden in Stufe 2 333 Patienten in den G-Clb-Arm und 330 Patienten in den R-Clb-Arm randomisiert.

Die Randomisierung erfolgte mit einem zentralen elektronischen Randomisierungssystem IVRS (Interactive voice response systems)-System unter Anwendung einer Block-Stratifizierung mit den Stratifizierungsfaktoren Binet-Stadium bei Studienbeginn (Stadium A, B, C) und fünf geografischen Regionen.

Studienpopulation

Die Gesamtpopulation bestand aus allen randomisierten Patienten, d. h. 333 Patienten im G-Clb-Arm und 330 Patienten im R-Clb-Arm (11, 12). Sie umfasste erwachsene, nicht-vorbehandelte Patienten mit CD20+B-Zellen CLL (gemäß IWCLL-Kriterien) und klinisch relevanten Komorbiditäten (CIRS-Gesamtscore > 6 und/oder Kreatinin-Clearance < 70 ml/min bei Screening), die gemäß IWCLL-Kriterien behandlungsbedürftig waren. Diese Kriterien für die Therapieinitiierung entsprechen denen der aktuellen DGHO-Leitlinie und der S3-Leitlinie (11, 12). Die Nichteignung für eine vollständige Dosis Fludarabin wurde über die o.g. Kriterien für klinisch relevante Begleiterkrankungen operationalisiert.

Hinsichtlich der Definition der Patientenpopulation, die nicht für eine vollständige Dosis Fludarabin geeignet ist, besteht gemäß IQWiG kein einheitlicher wissenschaftlicher Konsens (7). Im Dossier zur Nutzenbewertung von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab in der Erstlinientherapie des CLL hatte der pU eine Kombination verschiedener Kriterien zur Bildung dieser Population verwendet, die von IQWiG und G-BA akzeptiert wurde (5–7). Die Kriterien basieren u.a. auf Leitlinien und den Tragenden Gründen des G-BA zu einer früheren Nutzenbewertung von Ibrutinib (3–6):

Hinreichende Kriterien

Bei Erfüllen eines hinreichenden Kriteriums kommt eine FCR-Therapie nicht mehr infrage, d. h. die Patienten werden in die relevante Teilpopulation eingeschlossen:

- Abwesenheit einer 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation
- Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 70 ml/min, geschätzt mittels Cockcroft-Gault-Formel)
- Vorliegen einer Autoimmun-Zytopenie

Wenn keines der hinreichenden Kriterien erfüllt ist, müssen mindestens zwei aus vier der folgenden Kombinationskriterien erfüllt sein, um Patienten in die Teilpopulation einzuschließen:

Kombinationskriterien

- Alter > 65 Jahre
- Allgemeinzustand: ECOG PS ≥ 2
- Komorbiditäten: CIRS > 6
- Anämie und / oder reduzierte Thrombozytenzahl

Da die Studienpopulation der CLL11 nicht exakt diesen Kriterien entspricht, wurde sie für die Analysen im vorliegenden Dossier entsprechend der von IQWiG und G-BA akzeptierten hinreichenden Kriterien und Kombinationskriterien angepasst (Labelpopulation). Dies führte zu einer Reduktion auf 255 Patienten im G-Clb-Arm und 242 Patienten im R-Clb-Arm. Diese Labelpopulation ist im vorliegenden Dossier die Basis für die Analysen zur Wirksamkeit und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die Safety-Population basiert auf der Studienpopulation (nicht an die o.g. Kriterien angepasst), um die maximale vorliegende Datenbasis zur Verträglichkeit von G-Clb in der CLL abzubilden. Sie besteht aus 336 Patienten im G-Clb-Arm und 321 Patienten im R-Clb-Arm. In der Safety-Population wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Medikation erhalten haben, entsprechend der erhaltenen Dosis analysiert („as treated"). Ein Patient aus dem G-Clb-Arm erhielt in Zyklus 3 einmal versehentlich eine Dosis Rituximab anstelle von Obinutuzumab ohne weitere Auswirkungen auf die Analysepopulationen.

Die demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika in beiden Studienarmen sind sowohl für die Studienpopulation als auch für die Labelpopulation vergleichbar (siehe Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12).

Tabelle 4-14 enthält die Anzahl der Patienten sowie die Beobachtungsdauer für beide Populationen zu den für das Dossier relevanten Datenschnitten.

Tabelle 4-14: Beobachtungsdauer zu den relevanten Datenschnitten in CLL11

CLL11, Patienten zum Zeitpunkt	**Datenschnitt 09.05.2013**		**Datenschnitt 10.10.2017**	
	G-Clb	**R-Clb**	**G-Clb**	**R-Clb**
Gesamtpopulation	**N=333**	**N=330**	**N=333**	**N=330**
Gesamtbeobachtungsdauer in Jahren	532,25	522,5	1453,81	1353,44
Mittlere Beobachtungsdauer in Monaten [min; max]	19,18 [0,03; 36,90]	19,00 [0,00; 35,84]	52,39 [0,03; 85,09]	49,22 [0,00; 83,71]
Labelpopulation	**N=255**	**N=242**	**N=256**	**N=242**
Gesamtbeobachtungsdauer in Jahren	404,92	390,63	1137,06	1039,99
Mittlere Beobachtungsdauer in Monaten [min; max]	19,06 [0,03; 36,21]	19,37 [0,79; 35,84]	53,30 [0,03; 85,09]	51,57 [0,79; 83,71]

CLL: Chronische lymphatische Leukämie; G-Clb: Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Beobachtungsdauer; R-Clb: Rituximab in Kombination mit Chlorambucil
Quelle: (65)

Tabelle 4-15: Mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patienten in CLL11

Behandlungsdauer (Wochen)	**Obinutuzumab in G-Clb**			**Rituximab in R-Clb**		
	n	**Mean (SD)**	**Median [min; max]**	**n**	**Mean (SD)**	**Median [min; max]**
Gesamtpopulation						
Datenschnitt* 09.05.2013	336	21,8 (7,7)	24,4 [4,4; 39,2]	321	23,5 (4,7)	24,4 [4,4; 35,2]
Datenschnitt*** 10.10.2017	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Labelpopulation						
Datenschnitt** 09.05.2013	260	19,8 (8,2)	22,1 [0,1; 37,1)	236	21,4 (5,1)	22,1 [0,1; 33,3]
Datenschnitt*** 10.10.2017	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

*Die Behandlungsdauer ist in den Originalquellen in Monaten angegeben und wurde für eine konsistente Darstellung (näherungsweise mit dem Umrechnungsfaktor: 4,35) in Wochen umgerechnet.
**Die Behandlungsdauer ist in den Originalquellen in Tagen angegeben und wurde für eine konsistente Darstellung (mit dem Umrechnungsfaktor: 7) in Wochen umgerechnet.
***Da alle Patienten die Behandlung bereits zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts beendet hatten, wurde diese Analyse für den zweiten Datenschnitt nicht mehr durchgeführt.
G-Clb: Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil; n.d.: Analyse nicht durchgeführt; R-Clb: Rituximab in Kombination mit Chlorambucil; SD: Standardabweichung
Quelle: (11, 65)

Intervention

Clb-Arm: Chlorambucil-Monotherapie

Alle Studienpatienten erhielten pro Zyklus jeweils an Tag 1 und Tag 15 Clb in einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht. Die Fachinformation zu Clb nennt eine anfängliche Dosis von 0,4 mg pro Kilogramm (/kg) Körpergewicht des Patienten alle 14 Tage mit stufenweiser Dosissteigerung um 0,1 mg/kg ab dem zweiten Behandlungstag, ohne Angabe einer Maximaldosis, bis zum Wirkungseintritt oder Auftreten toxischer Nebenwirkungen (66). Die Verabreichung erfolgt über die ersten 14 Tage eines 28-tägigen Zyklus.

Um eine zweckmäßige Clb-Dosierung für die Population der CLL11-Studie zu ermitteln, wurden die Erfahrungen aus der CLL5-Studie bei älteren Patienten (> 65 Jahre) herangezogen. In dieser Studie wurde eine Dosissteigerung auf 0,8 mg/kg selten erreicht. Die mittlere Dosis betrug 0,5 mg/kg, die mittlere Anzahl der Zyklen 6,5 (67). Daher wurde die Dosis von 0,5 mg/kg in der CLL11-Studie zugrunde gelegt.

Studien zu unterschiedlichen Dosierungen und Verabreichungsschemata von Clb bei CLL-Patienten zeigen keine klare Überlegenheit einer höheren als der in der CLL11-Studie verabreichten Dosis (68). In diesem Zusammenhang empfiehlt die DGHO-Leitlinie zur CLL für die Kombinationen G-Clb und R-Clb eine konstante Dosis von 0,5 mg/kg alle 14 Tage. In den Überlegungen spielen auch überlappende Toxizitäten (Zytopenien) zwischen Clb und anti-CD20-Antikörpern eine Rolle.

Die Einnahme erfolgte oral. Die Clb-Dosis wurde auf der Basis des Körpergewichts des Patienten bei Baseline bestimmt. Bei Patienten mit einem BMI über 35 kg/m² wurde die Dosis auf die gleiche wie für einen Patienten mit einem BMI von 35 kg/m² limitiert. Im Falle einer Grad 3 oder 4 Zytopenie konnte die Gabe der nächsten Clb-Dosis um bis zu vier Wochen verschoben und/oder reduziert (max. 50 % Dosisreduktion) werden. Eine erneute Erhöhung der Clb-Dosis war jedoch ausgeschlossen.

R-Clb-Arm: Rituximab in Kombination mit Chlorambucil

Rituximab war gemäß der klinischen Praxis auf der Basis der Fachinformation zu verabreichen (69).

Im ersten Behandlungszyklus wurden 375 mg/m² Rituximab als intravenöse Infusion gegeben. In den Folgezyklen erhielten die Patienten am Tag 1 jeweils 500 mg/m² Rituximab.

Während der Rituximab-Infusionen musste der Patient durchgehend von einem Prüfarzt in Reanimationsbereitschaft beobachtet werden. Eine Dosisreduktion von Rituximab innerhalb der Studie war nicht gestattet. Die begleitende Clb-Therapie entsprach der Behandlung im Clb-Arm.

G-Clb-Arm: Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil

Im ersten Behandlungszyklus wurden 1000 mg Obinutuzumab als intravenöse Infusion an den Tagen 1, 8 und 15 verabreicht. In den Folgezyklen 2 bis max. 6 waren jeweils 1000 mg Obinutuzumab intravenös am Tag 1 vorgesehen. Eine Bolusgabe war nicht erlaubt.

Während der Obinutuzumab-Infusionen musste der Patient durchgehend von einem Prüfarzt in Reanimationsbereitschaft beobachtet werden. Im Verlauf der Studie wurden zur Vermeidung von IRR die Modalitäten durch Protokoll-Amendments angepasst:

Ursprünglich konnte die erste Obinutuzumab-Gabe bei Patienten mit hohen Lymphozytenzahlen konsekutiv auf zwei Tage verteilt werden bzw. die Infusionsrate mit entsprechender Verlängerung der Infusionszeit erniedrigt werden. Mit Protokoll-Amendment E und F wurden zur Verhinderung von IRR im Rahmen der Entwicklung qualitätsgesicherter Anwendung schrittweise zusätzliche Prämedikationen für die Gabe von Obinutuzumab eingeführt (siehe weiter unten im gleichen Abschnitt). Mit Protokoll-Amendment G wurde für alle Patienten eine Aufteilung der ersten Obinutuzumab-Infusion (100 mg und 900 mg) verpflichtend. Eine Dosisreduktion von Obinutuzumab innerhalb der Studie war nicht gestattet.

Die begleitende Clb-Therapie entsprach der Behandlung im Clb-Arm.

Prämedikation, Prophylaxe eines möglichen Tumorlyse-Syndroms und Einsatz von Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) wurde gemäß Fachinformation bzw. Studienprotokoll durchgeführt (1, 12).

Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext

Das Dossier bezieht sich auf eine Teilpopulation von CLL-Patienten in Erstlinienbehandlung, die aufgrund von Begleiterkrankungen nicht für eine Therapie mit einer vollständigen Fludarabin-Dosis in Frage kommen.

Mehr als 95,5 % der Patienten in CLL11 waren Kaukasier und sind somit mit Patienten in der deutschen Versorgung vergleichbar. Die Patienten waren überwiegend männlichen Geschlechts (G-Clb: 62,0 %, R-Clb: 60,7 %). Dies entspricht den Angaben aus dem deutschen Versorgungskontext, nach denen mehr Männer als Frauen an einer CLL erkranken (3). Das mittlere Erkrankungsalter lag in CLL11 bei 73,3 (G-Clb) bzw. 73,8 (R-Clb) Jahren. Die aktuelle DGHO-Leitlinie geht von einem mittleren Erkrankungsalter von 72 Jahren für Männer und 75 Jahren für Frauen aus (3). Damit sind die Patienten in CLL11 aufgrund von Geschlecht, Alter und ethnischer Zugehörigkeit gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Kriterien zur Bildung der Labelpopulation (Patienten, die aufgrund von Begleiterkrankungen nicht für eine vollständige Dosis Fludarabin geeignet sind) wurden bereits an andere Stelle im Dossier beschrieben. Sie basieren u.a. auf Leitlinien und wurden in der Nutzenbewertung von Ibrutinib bereits von IQWiG und G-BA akzeptiert (3, 4, 6, 7). Entsprechend ist auch hinsichtlich der in diesem Kontext herangezogenen Krankheitscharakteristika (u. a. Kreatinin-Clearance ≤ 70 ml/min und CIRS > 6) von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CLL11 (BO21004)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei CLL11 handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische klinische Studie.

Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz lag vor. Die Zuteilung eines Patienten zu einer Behandlungsgruppe erfolgte nach der Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien durch ein zentrales IVRS-System. Es erfolgte eine adäquate stratifizierte Blockrandomisierung mit Binet-Stadium und Länderregionen als Stratifizierungsfaktoren.

Durch die zentrale Vergabe der Behandlungsgruppe blieb die zugewiesene Behandlungsgruppe dem Prüfarzt bis zum Zeitpunkt der tatsächlichen Randomisierung unbekannt. Ein Wechsel zwischen den Therapiearmen war zu keinem Zeitpunkt erlaubt.

Aufgrund der zwischen den Gruppen unterschiedlichen Behandlungsfrequenzen war eine Verblindung der Patienten und Prüfärzte nicht realistisch, und wäre mit erheblichen, den Patienten nicht zumutbaren Belastungen verbunden gewesen.

Durch das offene Design der Studie besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Endpunktebene. Die fehlende Verblindung wird durch andere Maßnahmen wie die verblindete Erhebung des sekundären Endpunkts PFS (Bewertung durch IRC) und Sensitivitätsanalysen auf Endpunktebene teilweise kompensiert. Das Verzerrungspotenzial ist somit endpunktspezifisch zu bewerten.

Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgten den im Analyseplan spezifizierten Analysen. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Andere Verzerrungsquellen auf Studienebene wurden nicht identifiziert.

Es wurde keine relevante Verzerrung auf Studienebene beobachtet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der CLL11 wird somit als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität**	**Morbidität**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**Verträglichkeit**
	OS	PFS (Bewertung durch IRC) Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)	EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)	Generelle Verträglichkeit Spezifische Verträglichkeit
CLL11 (BO21004)	ja	ja	ja	ja
EORTC QLQ-C30: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Core Quality of Life Questionnaire; IRC: Unabhängiges Bewertungsgremium; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben				

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS)– RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Operationalisierung von OS

Studie	Operationalisierung
CLL11 (BO21004)	Der Endpunkt OS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache (d. h. Todeszeitpunkt minus Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag). Erhebung: Nach Progress oder der nächsten CLL-Therapie werden alle Patienten für maximal acht Jahre (im ersten bis dritten Jahr nach Behandlungsende alle drei Monate, alle sechs Monate bis zum fünften Jahr nach Behandlungsende und einmal jährlich bis zum achten Jahr nach Behandlungsende) oder bis zum Tod des letzten Patienten in der Studie bezüglich Versterbens nachbeobachtet. Zensierung: Patienten, für die das Ereignis Tod zum Zeitpunkt der Analyse nicht dokumentiert wurde, werden zum letzten bekannten Datum, an dem sie nachweislich noch lebten, zensiert. Analyse: Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2 zu finden. Es werden die Daten für die Labelpopulation berichtet. Datenschnitte: 09.05.2013 und 10.10.2017

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CLL11 (BO21004)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Die Erhebung von OS erfolgte mit Kenntnis der Studientherapie. Da es sich bei OS um einen objektiven Parameter handelt, ergeben sich durch das offene Design keine Verzerrungsaspekte.

Die Analyse von OS wurde adäquat umgesetzt und eine Zensierung der noch lebenden Patienten erfolgte zum letzten Beobachtungszeitpunkt. Ein Wechsel zwischen den Therapiearmen war zu keinem Zeitpunkt erlaubt. Eine adäqaute Umsetzung des ITT-Prinzips ist gegeben.

Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgten den im Analyseplan spezifizierten Analysen.

Sonstige verzerrungsrelevante Aspekte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für OS aus RCT (Datenschnitt 09.05.2013 und 10.10.2017)

Gesamtüberleben (OS)					
Datenschnitt	**G-Clb**		**R-Clb**		**G-Clb vs. R-Clb**
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a]**
Datenschnitt (09.05.2013)	18/255 (7,1)	n.e. [n.e. n.e.]	29/242 (12,0)	n.e. [n.e. n.e.]	0,59 [0,33; 1,07] 0,0807
Datenschnitt (10.10.2017)	93/256 (36,3)	n.e. [74,6; n.e.]	118/242 (48,8)	69,7 [58,8; 77,5]	0,72 [0,55; 0,95] 0,0199

a: p-Wert wurde mittels zweiseitigem Log-Rank Test bestimmt, die Ergebnisse sind nach Binet-Stadium (A, B, C) stratifiziert
Population: Labelpopulation; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Clb: Chlorambucil; G-Clb: Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.e: nicht erreicht; R-Clb: Rituximab in Kombination mit Chlorambucil
Quelle: (65)

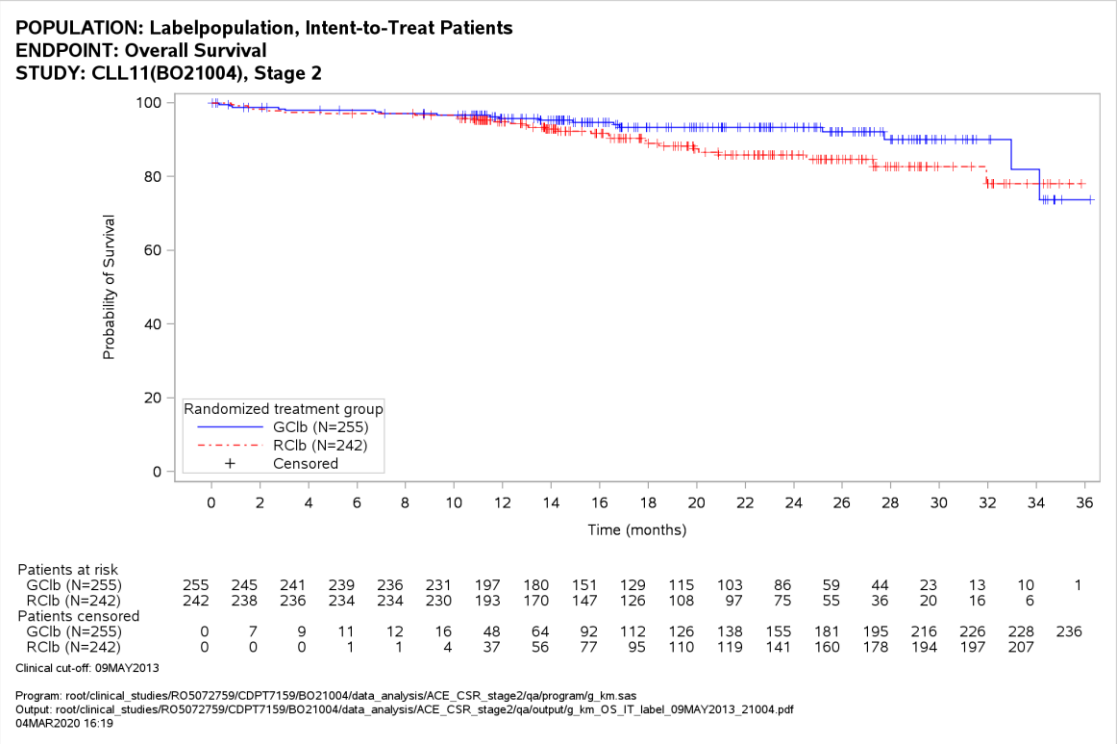


Abbildung 3: KM-Kurve für den Endpunkt OS (Datenschnitt 09.05.2013)
Quelle: (65)

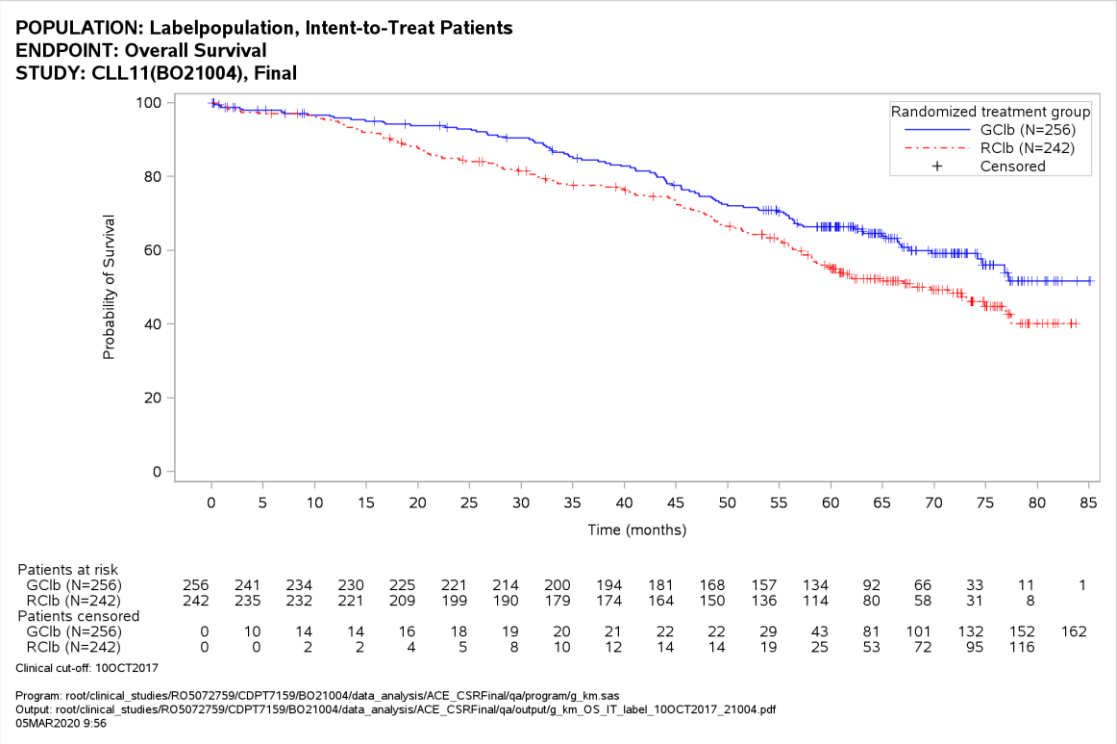


Abbildung 4: KM-Kurve für den Endpunkt OS (Datenschnitt 10.10.2017)
Quelle: (65)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Dies gilt für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) (Bewertung durch IRC) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Operationalisierung von PFS (Bewertung durch IRC)

Studie	Operationalisierung

CLL11 (BO21004)	Das PFS, beurteilt durch das IRC, ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Eintreten eines PFS-Ereignisses. PFS-Ereignisse sind das Fortschreiten der Erkrankung (Nachweis einer Progression oder Rezidiv) gemäß IWCLL-Kriterien oder Tod (unabhängig von der Todesursache), je nachdem, welches Ereignis früher eintrat.
	Bei PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt. Deshalb werden zusätzlich zu den Ergebnissen zu PFS auch die Ergebnisse zur Zeit von der Randomisierung bis Progression/Rezidiv und zur Zeit bis zum Tod jedweder Ursache dargestellt.
	
	PFS (Bewertung durch IRC):
	• Das durch ein IRC ermittelte PFS ist im Protokoll als sekundärer Endpunkt definiert
	• Bewertung des Tumorstatus durch IRC bestehend aus mindestens drei verblindeten Experten (zwei Gutachter und ein Ombudsmann) gemäß einer IRC-Charter
	• Die Bewertung stützte sich auf folgende Informationen aus Pflichtvisiten: Ergebnisse von peripheren Blutbildern und ggf. Knochenmarksbiopsien, Ergebnisberichte von körperlichen Untersuchungen der Patienten sowie radiologische Berichte von Ergebnissen der Computertomographien (CT) vor und nach Behandlung
	• Ungeplante Erhebungen des Tumorstatus wurden nicht an das IRC weitergeleitet
	Eine Progression liegt vor, wenn mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:
	• Ansteigen der absoluten Anzahl zirkulierender Lymphozyten um ≥ 50 % auf mindestens 5×10^9/l. Während der Therapie erfolgt der Vergleich zum Baseline-Status. Bei Erhebungen nach Therapieende (Nachbeobachtungsphase) erfolgt der Vergleich zum Wert am Ende der Behandlung
	• Auftreten neuer, tastbarer Lymphknoten (> 1,5 cm größter Durchmesser) oder einer neuen extranodalen Läsion (unabhängig von der Größe)
	• Vergrößerung einer bereits entdeckten Lymphadenopathie um mindestens 50 % im Vergleich zur Baseline (während der Therapie) bzw. zum Patientenstatus am Therapieende (Nachbeobachtungsphase)
	• Vergrößerung einer bereits bestehenden Hepato- oder Splenomegalie um mindestens 50 % im Vergleich zu Baseline (während der Therapie) bzw. im Vergleich zum Patientenstatus und Therapieende (Nachbeobachtungsphase) oder ein de novo Auftreten einer Hepatomegalie oder Splenomegalie
	• Übergang in eine aggressivere Histologie (z. B. Richter Syndrom)
	• Fortschreiten einer Zytopenie (nicht autoimmun bedingt) nach Behandlungsende (drei Monate oder länger), dokumentiert durch:
	  ○ Absenkung des Hämoglobin-Levels um mindestens 20 g/l bzw. auf unter 100 g/l oder
	  ○ Absenkung der Anzahl an Blutplättchen um mindestens 50 % bzw. auf unter 100×10^9/l oder
	  ○ Absenkung der Anzahl der Neutrophilen um mindestens 50 % bzw. auf unter als $1{,}0\times10^9$/l
	Ein Rezidiv liegt vor, wenn mindestens sechs Monate nach einer vollständigen oder partiellen Remission eine Progression gemäß obigen Kriterien auftritt.
	<u>Erhebung des Tumorstatus:</u>
	• Baseline Tumor Erhebung maximal vier Wochen vor Randomisierung (unterstützende Computertomographie (CT) max. acht Wochen vor Randomisierung für rasch progrediente Patienten)

- Während der Behandlungsphase erfolgte eine vollständige Erhebung des Tumorstatus (d. h. vollständige körperliche Untersuchung sowie Erhebung der Hämatologieparameter) am Tag 1 von Zyklus 3. Zudem wurden während der Behandlungsphase kontinuierlich (alle zwei Wochen) die absoluten Lymphozytenzahlen beobachtet. Das Vorliegen von B-Symptomen wurde abgefragt am Tag 8 von Zyklus 1, in monatlichen Abständen zum jeweiligen Zyklusbeginn sowie 28 Tagen nach letzter Studienmedikation. Bei Verdacht auf eine Progression auf der Basis eines Laborwerts oder klinischen Befundes konnten ungeplante Untersuchungen zur Abklärung des Tumorstatus durchgeführt werden
- Vollständige Erhebung des Tumorstatus bei Behandlungsende innerhalb von 2 - 3 Monaten nach letzter Studienbehandlung (FUM3)
- In den ersten drei Jahren ab Behandlungsende (FUM3) alle drei Monate Untersuchung des Tumorstatus bis zum Feststellen eines PFS-Ereignisses; zwischen drei und fünf Jahren ab Behandlungsende verlängern sich die Intervalle auf halbjährliche Erhebungen
- Weiterbeobachtung von Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch bis zum Eintreten eines PFS-Ereignisses
- In dieser Indikation setzt sich PFS aus sämtlich patientenrelevanten Komponenten zusammen

Zensierung:

- Zensierung von Patienten ohne PFS-Ereignis zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung. Falls keine Tumorbewertung für einen Patienten vorlag, wurde dieser zum Zeitpunkt der Randomisierung plus ein Tag zensiert.

Analyse: Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2 zu finden.
Es werden die Daten für die Labelpopulation berichtet.
Datenschnitt: 09.05.2013

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS (Bewertung durch IRC) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CLL11 (BO21004)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Der Endpunkt wurde durch das IRC verblindet bewertet. Die Mitglieder des IRC waren gegenüber der verabreichten Therapie und der Beurteilung des Prüfarztes verblindet.

Die Analyse des PFS wurde adäquat umgesetzt. Somit ist auch eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben.

Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgten den im Analyseplan spezifizierten Analysen.

Weitere verzerrungsrelevante Aspekte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS (Bewertung durch IRC) als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für PFS (Bewertung durch IRC) aus RCT (Datenschnitt 09.05.2013)

Progressionsfreies Überleben (PFS) (Bewertung durch IRC)					
Datenschnitt	**G-Clb**		**R-Clb**		**G-Clb vs. R-Clb**
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a]**
Datenschnitt (09.05.2013)	74/255 (29,0)	27,2 [24,4; 33,0]	138/242 (57,0)	15,0 [14,2; 17,2]	0,40 [0,30; 0,53] < 0,0001
Ergänzende Analysen PFS					
Zeit von der Randomisierung bis Rezidiv[b]	62/255 (24,3)	31,1 [26,3; n. e.]	126/242 (52,1)	16,1 [14,3; 18,1]	0,36 [0,26; 0,49] < 0,0001
Zeit von der Randomisierung bis Tod[c]	12/255 (4,7)	n. e. [33,0; n. e.]	12/242 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,42; 2,09] 0,8691

a: p-Wert wurde mittels zweiseitigem Log-Rank Test bestimmt, die Ergebnisse sind nach Binet-Stadium (A, B, C) stratifiziert
b: Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs (Ereignisse entsprechend PFS, verstorbene Patienten ohne vorheriges Rezidiv mit Zeitpunkt Tod zensiert; bewertet durch IRC; der Sonderfall "Tod aufgrund eines Rezidivs" wird als Rezidiv-Event gewertet)
c: Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jedweder Ursache (Ereignisse entsprechend PFS - alle Todesfälle ohne vorheriges Rezidiv; Zensierung von Todesfällen mit vorherigem Rezidiv)
Population: Labelpopulation; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Clb: Chlorambucil; G-Clb: Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil; IRC: Independent review committee; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n. e: nicht erreicht; R-Clb: Rituximab in Kombination mit Chlorambucil
Quelle: (65)

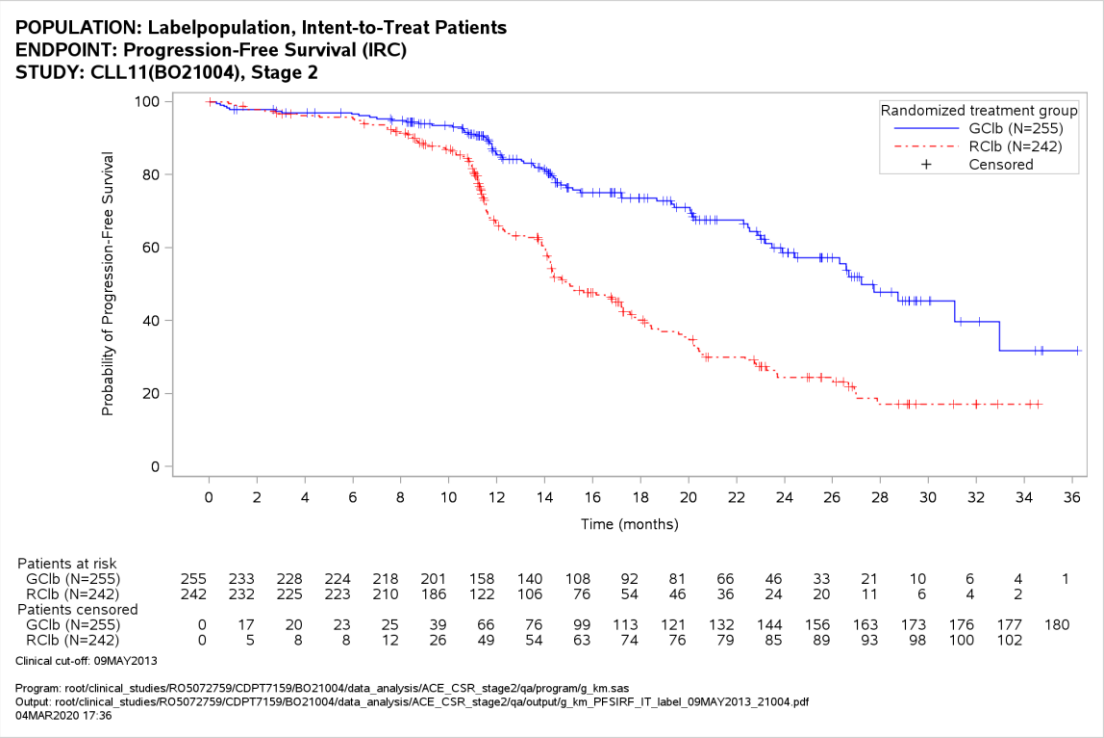


Abbildung 5: KM-Kurve für den Endpunkt PFS (Bewertung durch IRC) (Datenschnitt 09.05.2013)
Quelle: (65)

4.3.1.3.1.3 Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)

Studie	Operationalisierung
CLL11 (BO21004)	Die Erhebung der Symptomatik erfolgte mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden: Fünf Funktionsskalen (physisches, kognitives und emotionales Befinden, Rollenfunktion und Sozialfunktion) sowie eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus werden der Lebensqualität zugeordnet. Drei Multi-Item Skalen (Müdigkeit, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen) und sechs Single-Item Skalen (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Darmträgheit, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten) gehören zu den Symptomskalen. Jede Frage ist jeweils nur zu einer Skala gemäß dem EORTC-QLQ-Scoring Manual zugeordnet (70). Jede Skala ist normiert auf einen Wertebereich von 0 – 100 Punkten. Bei den Symptomskalen repräsentieren hohe Punktskalen eine hohe Symptombelastung des Patienten. Erhebung: Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 wurde in Zyklus 4 Tag 1, Follow-up Tag 28 und Follow-up Monaten 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84 erhoben. Analyse: Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2 zu finden. Es werden die Daten für die Labelpopulation berichtet. Datenschnitt: 09.05.2013

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CLL11 (BO21004)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzialpotenzial vor.

Die Erhebung dieses PRO erfolgte mit Kenntnis der Studientherapie.

Die Analyse der Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) wurde adäquat umgesetzt. Somit ist auch eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben.

Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgten der im statistischen Analyseplan spezifizierten Analyse.

Weitere verzerrungsrelevante Aspekte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Erhebungszeitpunkte

Die Auswertung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) wird zu folgenden prädefinierten Zeitpunkten dargestellt:

- Zyklus 4 Tag 1 (Bewertung während Chemo-Immuntherapie)
- Follow-up Monat 3 (Bewertung nach Behandlungsende)

Rücklaufquote und Patienten mit Bewertung

Die Rücklaufquote ist definiert als Anteil der Patienten unter Risiko, welche einen Fragebogen zum entsprechenden Zeitpunkt ausgefüllt haben. Patienten unter Risiko sind diejenigen Patienten, die den jeweiligen Erhebungszeitpunkt erreicht haben (Patienten, die die Studie nicht abgebrochen haben, die keine Krankheitsprogression erlebten oder nicht verstarben). Patienten mit Bewertung sind diejenigen Patienten, für die sowohl ein Baseline-Wert, als auch zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt die jeweiligen auswertbaren Skalen des EORTC QLQ-C30 vorlagen (siehe Tabelle 4-31).

Tabelle 4-26: Anteil der Patienten mit Bewertung zu den angegebenen Zeitpunkten für Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) (Datenschnitt 09.05.2013)

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) – 09.05.2013							
Zeitpunkt	**Subskala**	**G-Clb (N=255)**			**R-Clb (N=242)**		
		n*	**m**	**m/n %**	**n***	**m**	**m/n %**
Zyklus 4 Tag 1	Appetitlosigkeit	213	195	91,5	224	197	87,9
	Obstipation	213	196	92,0	224	196	87,5
	Diarrhö	213	196	92,0	224	196	87,5
	Dyspnoe	213	195	91,5	224	197	87,9
	Fatigue	213	195	91,5	224	198	88,4
	Finanzielle Schwierigkeiten	213	196	92,0	224	193	86,2
	Übelkeit und Erbrechen	213	195	91,5	224	198	88,4
	Schmerzen	213	196	92,0	224	198	88,4
	Schlaflosigkeit	213	195	91,5	224	196	87,5
Follow-up Monat 3	Appetitlosigkeit	225	203	90,2	221	196	88,7
	Obstipation	225	201	89,3	221	195	88,2
	Diarrhö	225	202	89,8	221	195	88,2
	Dyspnoe	225	202	89,8	221	195	88,2
	Fatigue	225	203	90,2	221	196	88,7
	Finanzielle Schwierigkeiten	225	202	89,8	221	194	87,8
	Übelkeit und Erbrechen	225	203	90,2	221	196	88,7
	Schmerzen	225	203	90,2	221	196	88,7
	Schlaflosigkeit	225	203	90,2	221	195	88,2

Population: Labelpopulation
Clb: Chlorambucil; EORTC QLQ-C30: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; G-Clb: Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil; m: Anzahl Patienten mit Bewertung; n: Anzahl der Patienten, die den jeweiligen Erhebungszeitpunkt erreicht haben (ohne Studienabbruch bzw. ohne Ereignisse Progress oder Tod)
Quelle: (65)

Analyse der Patienten mit Bewertung

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) auf Patientenebene dargestellt. Mittelwerte pro Visite (inklusive Rücklaufquoten), sowie deren grafische Darstellung und gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (Mixed Models for Repeated Measurement, MMRM) Analysen sind ergänzend in Anhang 4-G enthalten. Für alle Symptomskalen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Verbesserung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) um die MID 10 aus RCT (Datenschnitt 09.05.2013)

Verbesserung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) um MID 10 - 09.05.2013						
Zeitpunkt	**Subskala**	**G-Clb**	**R-Clb**	**G-Clb vs. R-Clb**		
		Patienten mit Ereignis n/N (%)		**ARR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI] p-Wert**
Zyklus 4 Tag 1	Appetitlosigkeit	42/191 (22,0)	34/190 (17,9)	0,041 [-0,039; 0,121]	1,29 [0,78; 2,14]	1,23 [0,82; 1,84], 0,3188
	Obstipation	39/190 (20,5)	30/189 (15,9)	0,047 [-0,031; 0,124]	1,35 [0,80; 2,29]	1,29 [0,84; 1,99], 0,2427
	Diarrhö	23/192 (12,0)	22/188 (11,7)	0,003 [-0,062; 0,068]	1,04 [0,56; 1,94]	1,02 [0,59; 1,77], 0,9334
	Dyspnoe	49/190 (25,8)	47/190 (24,7)	0,011 [-0,077; 0,098]	1,06 [0,67; 1,69]	1,04 [0,74; 1,47], 0,8134
	Fatigue	90/189 (47,6)	85/192 (44,3)	0,033 [-0,067; 0,134]	1,14 [0,76; 1,70]	1,08 [0,86; 1,34], 0,5122
	Finanzielle Schwierigkeiten	24/191 (12,6)	18/183 (9,8)	0,027 [-0,037; 0,091]	1,32 [0,69; 2,51]	1,28 [0,72; 2,27], 0,4051
	Übelkeit und Erbrechen	25/192 (13,0)	19/192 (9,9)	0,031 [-0,032; 0,095]	1,34 [0,71; 2,53]	1,32 [0,75; 2,31], 0,3385
	Schmerzen	62/193 (32,1)	70/192 (36,5)	-0,043 [-0,138; 0,051]	0,83 [0,54; 1,26]	0,88 [0,67; 1,16], 0,3711
	Schlaflosigkeit	55/191 (28,8)	46/190 (24,2)	0,046 [-0,043; 0,134]	1,29 [0,82; 2,04]	1,19 [0,85; 1,66], 0,3119
Follow-up Monat 3	Appetitlosigkeit	51/198 (25,8)	36/188 (19,1)	0,066 [-0,017; 0,149]	1,47 [0,91; 2,39]	1,35 [0,92; 1,96], 0,1233
	Obstipation	36/194 (18,6)	46/188 (24,5)	-0,059 [-0,141; 0,023]	0,68 [0,41; 1,11]	0,76 [0,51; 1,12], 0,1617
	Diarrhö	25/196 (12,8)	27/187 (14,4)	-0,017 [-0,086; 0,052]	0,86 [0,48; 1,55]	0,88 [0,53; 1,46], 0,6309
	Dyspnoe	55/195 (28,2)	61/187 (32,6)	-0,044 [-0,136; 0,048]	0,83 [0,53; 1,28]	0,86 [0,64; 1,17], 0,3489
	Fatigue	99/195 (50,8)	90/189 (47,6)	0,032 [-0,068; 0,131]	1,14 [0,77; 1,71]	1,07 [0,87; 1,31], 0,5375
	Finanzielle Schwierigkeiten	23/195 (11,8)	17/184 (9,2)	0,026 [-0,036; 0,087]	1,29 [0,67; 2,50]	1,28 [0,71; 2,31], 0,4201
	Übelkeit und Erbrechen	28/199 (14,1)	17/189 (9,0)	0,051 [-0,012; 0,114]	1,63 [0,86; 3,09]	1,56 [0,89; 2,76], 0,1231
	Schmerzen	71/199 (35,7)	55/189 (29,1)	0,066 [-0,027; 0,159]	1,33 [0,87; 2,04]	1,23 [0,92; 1,64], 0,1690
	Schlaflosigkeit	53/198 (26,8)	45/188 (23,9)	0,028 [-0,058; 0,115]	1,17 [0,74; 1,85]	1,12 [0,79; 1,58], 0,5235

Statistik: p-Wert mittels Wald Test bestimmt; stratifizierte Analyse, Stratifizierungsfaktor: Binet-Stadium
Population: Labelpopulation; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %
ARR: Absolute Risikoreduktion; Clb: Chlorambucil; G-Clb: Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important difference; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko G-Clb vs. R-Clb, RR > 1 zugunsten von G-Clb
Quelle: (65)

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) um die MID 10 aus RCT (Datenschnitt 09.05.2013)

Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) um MID 10 - 09.05.2013						
Zeitpunkt	**Subskala**	**G-Clb**	**R-Clb**	**G-Clb vs. R-Clb**		
		Patienten mit Ereignis n/N (%)		**ARR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI] p-Wert**
Zyklus 4 Tag 1	Appetitlosigkeit	23/191 (12,0)	27/190 (14,2)	-0,022 [-0,089; 0,046]	0,82 [0,46; 1,50]	0,85 [0,50; 1,42], 0,5314
	Obstipation	35/190 (18,4)	33/189 (17,5)	0,010 [-0,068; 0,087]	1,06 [0,63; 1,79]	1,06 [0,69; 1,62], 0,8075
	Diarrhö	27/192 (14,1)	27/188 (14,4)	-0,003 [-0,073; 0,067]	0,99 [0,56; 1,77]	0,98 [0,60; 1,60], 0,9334
	Dyspnoe	14/190 (7,4)	23/190 (12,1)	-0,047 [-0,107; 0,012]	0,59 [0,29; 1,18]	0,61 [0,32; 1,15], 0,1244
	Fatigue	44/189 (23,3)	51/192 (26,6)	-0,033 [-0,120; 0,054]	0,83 [0,52; 1,32]	0,88 [0,62; 1,24], 0,4598
	Finanzielle Schwierigkeiten	17/191 (8,9)	26/183 (14,2)	-0,053 [-0,118; 0,012]	0,59 [0,31; 1,13]	0,63 [0,35; 1,12], 0,1120
	Übelkeit und Erbrechen	33/192 (17,2)	27/192 (14,1)	0,031 [-0,041; 0,104]	1,27 [0,73; 2,20]	1,22 [0,77; 1,95], 0,4003
	Schmerzen	34/193 (17,6)	37/192 (19,3)	-0,017 [-0,094; 0,061]	0,88 [0,53; 1,48]	0,91 [0,60; 1,39], 0,6758
	Schlaflosigkeit	32/191 (16,8)	37/190 (19,5)	-0,027 [-0,104; 0,050]	0,83 [0,49; 1,40]	0,86 [0,56; 1,32], 0,4913
Follow-up Monat 3	Appetitlosigkeit	21/198 (10,6)	25/188 (13,3)	-0,027 [-0,092; 0,038]	0,77 [0,42; 1,43]	0,80 [0,46; 1,38], 0,4158
	Obstipation	29/194 (14,9)	32/188 (17,0)	-0,021 [-0,094; 0,053]	0,85 [0,49; 1,48]	0,88 [0,55; 1,39], 0,5807
	Diarrhö	28/196 (14,3)	20/187 (10,7)	0,036 [-0,030; 0,102]	1,39 [0,76; 2,57]	1,34 [0,78; 2,29], 0,2914
	Dyspnoe	29/195 (14,9)	31/187 (16,6)	-0,017 [-0,090; 0,056]	0,88 [0,51; 1,52]	0,90 [0,56; 1,43], 0,6471
	Fatigue	56/195 (28,7)	50/189 (26,5)	0,023 [-0,067; 0,112]	1,11 [0,71; 1,73]	1,09 [0,78; 1,50], 0,6202
	Finanzielle Schwierigkeiten	26/195 (13,3)	24/184 (13,0)	0,003 [-0,065; 0,071]	1,02 [0,56; 1,85]	1,02 [0,61; 1,71], 0,9336
	Übelkeit und Erbrechen	19/199 (9,5)	18/189 (9,5)	0,000 [-0,058; 0,059]	0,98 [0,50; 1,94]	1,00 [0,54; 1,85], 0,9936
	Schmerzen	48/199 (24,1)	51/189 (27,0)	-0,029 [-0,115; 0,058]	0,86 [0,55; 1,36]	0,89 [0,64; 1,26], 0,5181
	Schlaflosigkeit	35/198 (17,7)	37/188 (19,7)	-0,020 [-0,098; 0,058]	0,88 [0,53; 1,46]	0,90 [0,59; 1,36], 0,6136

Statistik: p-Wert mittels Wald Test bestimmt; stratifizierte Analyse, Stratifizierungsfaktor: Binet-Stadium
Population: Labelpopulation; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %
ARR: Absolute Risikoreduktion; Clb: Chlorambucil; G-Clb: Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important difference; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko G-Clb vs. R-Clb, RR > 1 zuungunsten von G-Clb
Quelle: (65)

4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)

Studie	Operationalisierung
CLL11 (BO21004)	Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit dem EORTC QLQ-C30. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden: Fünf Funktionsskalen (physisches, kognitives und emotionales Befinden, Rollenfunktion und Sozialfunktion) sowie eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus werden der Lebensqualität zugeordnet. Drei Multi-Item Skalen (Müdigkeit, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen) und sechs Single-Item Skalen (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Darmträgheit, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten) gehören zu den Symptomskalen. Jede Frage ist jeweils nur zu einer Skala gemäß dem EORTC-QLQ-Scoring Manual zugeordnet (70). Jede Skala ist normiert auf einen Wertebereich von 0 – 100 Punkten. Für die Gesamtlebensqualität und für die funktionalen Skalen repräsentieren hohe Punktzahlen die bestmögliche Lebensqualität bzw. eine funktionale Kompetenz des Patienten. Erhebung: Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 wurde in Zyklus 4 Tag 1, Follow-up Tag 28 und Follow-up Monate 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78 und 84 erhoben. Analyse: Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2 zu finden. Es werden die Daten für die Labelpopulation berichtet. Datenschnitt: 09.05.2013

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CLL11 (BO21004)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzialpotenzial vor.

Die Erhebung dieses PRO erfolgte mit Kenntnis der Studientherapie.

Die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde adäquat durchgeführt. Somit ist auch eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben.

Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgten der im statistischen Analyseplan spezifizierten Analyse.

Weitere verzerrungsrelevante Aspekte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen) als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Erhebungszeitpunkte

Die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird zu folgenden prädefinierten Zeitpunkten dargestellt:

- Zyklus 4 Tag 1 (Bewertung während Chemo-Immuntherapie)
- Follow-up Monat 3 (Bewertung nach Behandlungsende)

Rücklaufquote und Patienten mit Bewertung

Die Rücklaufquote ist definiert als Anteil der Patienten unter Risiko, welche einen Fragebogen zum entsprechenden Zeitpunkt ausgefüllt haben. Patienten unter Risiko sind diejenigen Patienten, die den jeweiligen Erhebungszeitpunkt erreicht haben (Patienten, die die Studie nicht abgebrochen haben, die keine Krankheitsprogression erlebten oder nicht verstarben). Patienten mit Bewertung sind diejenigen Patienten, für die sowohl ein Baseline-Wert, als auch zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt die jeweiligen auswertbaren Skalen des EORTC QLQ-C30 vorlagen (siehe Tabelle 4-31).

Tabelle 4-31: Anteil Patienten mit Bewertung zu angegebenen Zeitpunkten für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen) (Datenschnitt 09.05.2013)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen) – 09.05.2013							
Zeit-punkt	**Subskala**	**G-Clb (N=255)**			**R-Clb (N=242)**		
		n*	**m**	**m/n %**	**n***	**m**	**m/n %**
Zyklus 4 Tag 1	Gesamtlebensqualität	213	193	90,6	224	195	87,1
	Kognitive Funktionsfähigkeit	213	196	92,0	224	197	87,9
	Emotionale Funktionsfähigkeit	213	196	92,0	224	197	87,9
	Körperliche Funktionsfähigkeit	213	195	91,5	224	198	88,4
	Rollenfunktionsfähigkeit	213	195	91,5	224	197	87,9
	Soziale Funktionsfähigkeit	213	196	92,0	224	196	87,5
Follow-up Monat 3	Gesamtlebensqualität	225	201	89,3	221	193	87,3
	Kognitive Funktionsfähigkeit	225	203	90,2	221	195	88,2
	Emotionale Funktionsfähigkeit	225	203	90,2	221	195	88,2
	Körperliche Funktionsfähigkeit	225	203	90,2	221	196	88,7
	Rollenfunktionsfähigkeit	225	203	90,2	221	195	88,2
	Soziale Funktionsfähigkeit	225	203	90,2	221	195	88,2

Population: Labelpopulation
Clb: Chlorambucil; G-Clb: Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil; m: Anzahl Patienten mit Bewertung; n: Anzahl der Patienten, die den jeweiligen Erhebungszeitpunkt erreicht haben (ohne Studienabbruch bzw. ohne Ereignisse Progress oder Tod)
Quelle: (65)

Analyse der Patienten mit Bewertung

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Patientenebene dargestellt. Mittelwerte pro Visite (inklusive Rücklaufquoten), sowie deren grafische Darstellung und gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (Mixed Models for Repeated Measurement, MMRM) Analysen sind ergänzend in Anhang 4-G enthalten.

Der Vergleich der Responseraten in den jeweiligen Skalen zeigt zum Erhebungszeitpunkt Zyklus 4 Tag 1 eine Verbesserung (≥ 10 Punkte) in der Skala Körperliche Funktionsfähigkeit im G-Clb-Arm. Zum Erhebungszeitpunkt Follow-up Monat 3 lag diese nicht mehr vor. Zu diesem späteren Erhebungszeitpunkt hatte sich die Soziale Funktionsfähigkeit unter G-Clb im Vergleich zu R-Clb signifikant weniger verschlechtert (≥ 10 Punkte). Für alle weiteren Skalen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) um die MID 10 aus RCT (Datenschnitt 09.05.2013)

Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen) um MID 10 - 09.05.2013						
Zeit-punkt	**Subskala**	**G-Clb**	**R-Clb**	**G-Clb vs. R-Clb**		
		Patienten mit Ereignis n/N (%)		**ARR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI] p-Wert**
Zyklus 4 Tag 1	Gesamtlebensqualität	72/190 (37,9)	72/188 (38,3)	-0,004 [-0,102; 0,094]	0,97 [0,64; 1,47]	0,99 [0,77; 1,28], 0,9357
	Kognitive Funktionsfähigkeit	51/193 (26,4)	48/190 (25,3)	0,012 [-0,076; 0,099]	1,07 [0,67; 1,68]	1,05 [0,74; 1,47], 0,7952
	Emotionale Funktionsfähigkeit	63/192 (32,8)	62/190 (32,6)	0,002 [-0,092; 0,096]	1,02 [0,66; 1,56]	1,01 [0,75; 1,34], 0,9699
	Körperliche Funktionsfähigkeit	68/192 (35,4)	44/192 (22,9)	0,125 [0,035; 0,215]	1,84 [1,18; 2,88]	1,55 [1,12; 2,13], 0,0081
	Rollenfunktionsfähig-keit	65/191 (34,0)	60/191 (31,4)	0,026 [-0,068; 0,120]	1,14 [0,74; 1,75]	1,08 [0,81; 1,44], 0,5858
	Soziale Funktionsfähigkeit	45/193 (23,3)	60/189 (31,7)	-0,084 [-0,174; 0,005]	0,66 [0,42; 1,04]	0,73 [0,53; 1,02], 0,0671
Follow-up Monat 3	Gesamtlebensqualität	84/196 (42,9)	74/186 (39,8)	0,031 [-0,068; 0,129]	1,12 [0,74; 1,69]	1,08 [0,85; 1,37], 0,5428
	Kognitive Funktionsfähigkeit	55/198 (27,8)	51/188 (27,1)	0,007 [-0,083; 0,096]	1,02 [0,65; 1,60]	1,02 [0,74; 1,42], 0,8863
	Emotionale Funktionsfähigkeit	59/197 (29,9)	56/188 (29,8)	0,002 [-0,090; 0,093]	1,01 [0,65; 1,56]	1,01 [0,74; 1,37], 0,9723
	Körperliche Funktionsfähigkeit	64/199 (32,2)	54/189 (28,6)	0,036 [-0,056; 0,127]	1,17 [0,76; 1,80]	1,13 [0,83; 1,52], 0,4433
	Rollenfunktionsfähig-keit	72/198 (36,4)	51/188 (27,1)	0,092 [0,000; 0,185]	1,55 [1,00; 2,38]	1,34 [0,99; 1,81], 0,0540
	Soziale Funktionsfähigkeit	50/198 (25,3)	53/188 (28,2)	-0,029 [-0,118; 0,059]	0,86 [0,55; 1,35]	0,90 [0,64; 1,25], 0,5143

Statistik: p-Wert mittels Wald Test bestimmt; stratifizierte Analyse, Stratifizierungsfaktor: Binet-Stadium
Population: Labelpopulation; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %
ARR: Absolute Risikoreduktion; Clb: Chlorambucil; G-Clb: Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important difference; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko G-Clb vs. R-Clb, RR > 1 zugunsten von G-Clb
Quelle: (65)

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) um die MID 10 aus RCT (Datenschnitt 09.05.2013)

Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen) um MID 10 - 09.05.2013						
Zeit-punkt	**Subskala**	**G-Clb**	**R-Clb**	**G-Clb vs. R-Clb**		
		Patienten mit Ereignis n/N (%)		**ARR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI] p-Wert**
Zyklus 4 Tag 1	Gesamtlebensqualität	33/190 (17,4)	44/188 (23,4)	-0,060 [-0,141; 0,021]	0,70 [0,42; 1,16]	0,74 [0,50; 1,11], 0,1477
	Kognitive Funktionsfähigkeit	44/193 (22,8)	46/190 (24,2)	-0,014 [-0,099; 0,071]	0,93 [0,58; 1,49]	0,94 [0,66; 1,35], 0,7445
	Emotionale Funktionsfähigkeit	20/192 (10,4)	26/190 (13,7)	-0,033 [-0,098; 0,033]	0,74 [0,40; 1,37]	0,76 [0,44; 1,32], 0,3286
	Körperliche Funktionsfähigkeit	31/192 (16,1)	38/192 (19,8)	-0,036 [-0,113; 0,040]	0,79 [0,47; 1,33]	0,82 [0,53; 1,25], 0,3535
	Rollenfunktions-fähigkeit	44/191 (23,0)	46/191 (24,1)	-0,010 [-0,096; 0,075]	0,94 [0,59; 1,51]	0,96 [0,67; 1,37], 0,8095
	Soziale Funktionsfähigkeit	40/193 (20,7)	46/189 (24,3)	-0,036 [-0,120; 0,048]	0,81 [0,50; 1,31]	0,85 [0,59; 1,24], 0,3987
Follow-up Monat 3	Gesamtlebensqualität	36/196 (18,4)	42/186 (22,6)	-0,042 [-0,123; 0,039]	0,77 [0,47; 1,27]	0,81 [0,55; 1,21], 0,3084
	Kognitive Funktionsfähigkeit	47/198 (23,7)	57/188 (30,3)	-0,066 [-0,154; 0,023]	0,72 [0,45; 1,13]	0,78 [0,56; 1,09], 0,1468
	Emotionale Funktionsfähigkeit	32/197 (16,2)	27/188 (14,4)	0,019 [-0,053; 0,091]	1,15 [0,66; 2,00]	1,13 [0,71; 1,81], 0,6088
	Körperliche Funktionsfähigkeit	36/199 (18,1)	37/189 (19,6)	-0,015 [-0,093; 0,063]	0,91 [0,55; 1,52]	0,92 [0,61; 1,40], 0,7082
	Rollenfunktions-fähigkeit	54/198 (27,3)	40/188 (21,3)	0,060 [-0,025; 0,145]	1,37 [0,86; 2,20]	1,28 [0,90; 1,83], 0,1727
	Soziale Funktionsfähigkeit	40/198 (20,2)	55/188 (29,3)	-0,091 [-0,176; -0,005]	0,62 [0,39; 0,98]	0,69 [0,48; 0,98], 0,0409

Statistik: p-Wert mittels Wald Test bestimmt; stratifizierte Analyse, Stratifizierungsfaktor: Binet-Stadium
Population: Labelpopulation; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %
ARR: Absolute Risikoreduktion; Clb: Chlorambucil; G-Clb: Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important difference; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko G-Clb vs. R-Clb, RR > 1 zuungunsten von G-Clb
Quelle: (65)

4.3.1.3.1.5 Verträglichkeit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
CLL11 (BO21004)	Die Analyse-Population ist die Safety-Population. Diese umfasst alle Patienten der Studienpopulation, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Obinutuzumab, Rituximab und Clb) erhalten haben. Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen nach der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation zugeteilt. Patienten, die mindestens eine Dosis Obinutuzumab erhielten, wurden im G-Clb-Arm (N=336) analysiert und Patienten, die ausschließlich Rituximab erhielten, wurden im R-Clb-Arm (N=321) ausgewertet. **Generelle Hinweise zu UE-Analysen** Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat und/oder bei denen unterschiedliche Ereignisse unterschiedlichen Grades auftraten, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt. UE werden gemäß MedDRA (Version: 20.0) kodiert. Die UE werden nach Inzidenz komparativ in beiden Behandlungsarmen dargestellt. **Generelle Verträglichkeit** • Gesamtrate UE • Gesamtrate SUE • Gesamtrate Behandlungsabbrüche wegen UE • Gesamtrate nicht schwere UE (Grad 1 und Grad 2) • Gesamtrate schwere UE (Grad ≥ 3) • Gesamtrate UE Grad 1 • Gesamtrate UE Grad 2 • Gesamtrate UE Grad 3 • Gesamtrate UE Grad 4 • Gesamtrate UE Grad 5 <u>Patienten mit UE:</u> Die Progression des Primärtumors wurde nicht als UE berichtet, vorausgesetzt die vermutete Progression entsprach eindeutig den im Protokoll festgelegten Kriterien. Konnte ein Symptom nicht eindeutig einer Krankheitsprogression zugeordnet werden oder bestand Unsicherheit, wurde dieses als UE gemeldet. <u>Patienten mit UE ≥ Grad 3, UE Grad 3, UE Grad 4, UE Grad 5:</u> Die Einstufung des Schweregrades eines UE erfolgte gemäß Version 4 der NCI-CTCAE (NCI CTCAE, National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events) und wurde detailliert im elektronischen Prüfbogen (eCRF, Electronic case report form) berichtet. <u>Patienten mit SUE:</u> Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens einem der ICH-Kriterien entsprach. Eine Hospitalisierung ausschließlich aufgrund eines Fortschreitens der Grunderkrankung sollte nicht als SUE berichtet werden. <u>Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE:</u> Mit dem Endpunkt wurden alle Behandlungsabbrüche der Studienmedikation erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten.

Spezifische Verträglichkeit

SOC und PT nach MedDRA:

- UE, die mit einer Inzidenz von ≥ 10 % in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (Grad ≥ 3), die mit einer Inzidenz von ≥ 5 % in einem Studienarm aufgetreten sind
- SUE, die mit einer Inzidenz von ≥ 5 % in einem Studienarm aufgetreten sind

Abbruchgründe (UE):

Deskriptive tabellarische Auflistung der Abbruchgründe nach SOC und PT

A priori definierte unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AESI) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen:

AESI sind UE der Prüfmedikation (Obinutuzumab), die auf Basis der toxikologischen Eigenschaften, nicht-klinischer und vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn vom Sponsor definiert werden.

AESI werden durch Roche Standard Adverse Event Group Terms (AEGT), SOC, standardisierte MedDRA Abfragen (Queries) (SMQ) sowie zusätzlich speziell definierte Kriterien, operationalisiert:

AESI	**Vorgehen zur Sicherheitsanalyse**
Neutropenie	Roche Standard AEGT: "Neutropenia and associated complications" (Neutropenie und assoziierte Komplikationen)
Schwerwiegende Neutropenie	Neutropenie, die schwerwiegend war (Operationalisierung Neutropenie s. oben)
Spät einsetzende Neutropenie	Neutropenie (<1,0 × 10^9 /l), die 24 Tage nach Ende der Behandlung oder später auftrat und der Patient bei der letzten Visite vor Behandlungsabschluss oder Behandlungsstopp eine absolute Neutrophilenzahl im Normbereich (≥ 1,0 × 10^9 /l) hatte
Verlängerte Neutropenie	Neutropenie (<1,0 × 10^9 /l), die zwischen 24 und 41 Tage nach Ende der Gabe der Studienmedikation auftrat und die auch bei der letzten Visite vor Behandlungsabschluss oder Behandlungsstopp vorhanden war
Thrombozytopenie	SMQ: "Haematopoietic thrombocytopenia narrow" (Hämatopoetische Thrombozytopenie)
Akute Thrombozytopenie	Thrombozytopenie während oder bis 24 Stunden nach der Infusion (Operationalisierung Thrombozytopenie s. oben)
Infektionen	SOC: "Infections and Infestations" (Infektionen und parasitäre Erkrankungen)
Schwerwiegende Infektionen	Infektionen, die schwerwiegend waren (Operationalisierung s. oben)
Hepatitis B (HBV) Reaktivierung	Sobald eine der folgenden Kriterien erfüllt ist: - alle UE, die gemäß eCRF-Seite als HBV-Reaktivierung definiert werden - Anstieg der HBV Desoxyribonukleinsäure (HBV-DNS) nach Studienbeginn (≥ 100 lU/ml)
Tumorlyse-Syndrom (TLS)	SOC: "Metabolism and Nutrition Disorders" (Metabolismus und Ernährungsstörungen); PT: Tumor Lysis Syndrome (Tumorlyse-Syndrom)
Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)	Alle behandlungsbedingten UE, die während oder innerhalb von 24 Stunden nach Beendigung der Antikörperinfusion auftraten. IRR beinhalten sowohl UE mit PT "Infusion-related reaction" als auch berichtete Anzeichen und Symptome IRR
Schwerwiegende IRR	IRR, die schwerwiegend waren (Operationalisierung IRR s. oben)
Kardiale Ereignisse	SOC: „Cardiac disorders" (kardiale Ereignisse)
Zweitneoplasie Zweitmalignom	SOC: Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (incl Cysts and Polyps) SMQ: Malignant or Unspecified Tumors. Auftretend frühestens sechs Monaten nach der ersten Dosis der Studienmedikation

Neoplasien	MedDRA:"Neoplasms, benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)"
Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)	MedDRA: Die folgenden Begriffe werden für die Überwachung nach dem Markteintritt verwendet: HLGT (High level group term) Infektionen und Entzündungen des zentralen Nervensystems HLGT Enzephalopathien, HLT (High level term) Polyomavirus Infektionen, PT Polyomavirus Test positiv, HLT Demyelinisierung-Störungen, PT Slow Virus Infektion

UE-Berichtperiode

Vor Beginn der Studienmedikationen wurden nur durch protokollgemäße Interventionen bedingte SUE dokumentiert. UE wurden nach der ersten Dosis der Prüfpräparate wie folgt überwacht (wenn der Patient nicht eine neue Anti-Lymphom-Therapie begonnen hatte):

- Alle UE bis zu 28 Tage nach der letzten Dosis
- UE Grad ≥ 3 bis zu sechs Monate nach der letzten Dosis
- Grad 3 oder 4 Infektionen bis zu 24 Monate nach der letzten Dosis
- Nicht mit der Behandlung in Beziehung stehende SUE bis zu 12 Monate nach der letzten Dosis
- Mit der Behandlung in Zusammenhang stehende SUE ohne zeitliche Begrenzung (auch wenn die Studie beendet wurde)

Analyse: Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2 zu finden.

Es werden die Daten für die Safety-Population basierend auf der gesamten Studienpopulation berichtet.

Datenschnitt: 10.10.2017

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CLL11 (BO21004) UE, Behandlungsabbruch wegen UE	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
CLL11 (BO21004) UE Grad ≥ 3, SUE	niedrig	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Die Analyse der Verträglichkeit erfolgte adäquat auf der Basis der Patienten mit mindestens einer Studienmedikationsgabe gemäß dem "as-treated"-Prinzip, das heißt, die Patienten wurden gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation ausgewertet. Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgenden den im SAP spezifizierten Analysen.

Die UE werden durch den Prüfarzt mit Kenntnis der Studienbehandlung erhoben. Eine Beeinflussung der Studienergebnisse zur Verträglichkeit durch Kenntnis der Studienbehandlung erscheint aufgrund der subjektiven Komponente hinsichtlich der Beurteilung des Schweregrades oder des Zusammenhangs mit der Behandlung prinzipiell für nicht schwere/nicht schwerwiegende UE möglich. Für UE Grad ≥ 3 definiert nach CTCAE und SUE existieren klar definierte, objektiv beurteilbare Kriterien, die eine objektive Bewertung dieser UE ermöglichen. Daher wird davon ausgegangen, dass das offene Design bei diesen Endpunkten weder zu einer Verzerrung führt, noch, dass sich die Ergebnisse in ihrer Ausrichtung ändern. Für Endpunkte ohne entsprechende objektive Kriterien (UE jeglichen Grades und Behandlungsabbruch wegen UE) ist dies nicht gegeben, sodass hier eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann.

Der Beobachtungszeitraum von bestimmten UE vom Schweregrad 3 oder 4 einschließlich Infektionen, SUE ohne Zusammenhang zur Prüfmedikation ist durch den Beginn der nächsten CLL-Therapie beendet, falls diese vor der jeweils geplanten maximalen Beobachtungsdauer beginnt (siehe oben). Dies kann grundsätzlich zu einer verzerrten Erhebung von UE führen. Allerdings ist der Unterschied im Anteil an Patienten mit Folgetherapien zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht ausreichend groß, um aufgrund von unterschiedlichen Beobachtungsdauern zu einer relevanten Verzerrung im Auftreten von UE führen zu können (12). Im Studienverlauf wurden die Modalitäten der Antikörpergabe aufgrund des häufigen Auftretens von IRR im G-Clb-Arm so modifiziert, dass eine Reduktion von IRR erreicht werden konnte. Hierdurch überschätzen die ursprünglich in der Studie beobachteten Inzidenzen von IRR im G-Clb-Arm tendenziell die zu erwartenden Häufigkeiten von IRR bei einer Obinutuzumab-Therapie gemäß Fachinformation und können damit – wenn überhaupt – zu einer Verzerrung zu Ungunsten von G-Clb führen. Dies führt insgesamt aber nicht dazu, für die Verträglichkeitsendpunkte ein relevantes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Weitere verzerrungsrelevante Aspekte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für UE und Behandlungsabbruch wegen UE als hoch bzw. für UE Grad ≥ 3 und SUE als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für generelle Verträglichkeit aus RCT (Datenschnitt 10.10.2017)

CLL11 (BO21004)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**		**G-Clb vs. R-Clb**			
Endpunkt	**G-Clb**	**R-Clb**	**ARR [95 % KI]**	**OR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**
UE	316/336 (94,0)	290/321 (90,3)	0,037 [-0,004; 0,078]	1,69 [0,94; 3,03]	1,04 [1,00; 1,09]	0,0784
SUE	150/336 (44,6)	124/321 (38,6)	0,06 [-0,015; 0,135]	1,28 [0,94; 1,75]	1,16 [0,96; 1,39]	0,1196
Behandlungsabbruch wegen UE	67/336 (19,9)	47/321 (14,6)	0,053 [-0,005; 0,111]	1,45 [0,96; 2,19]	1,36 [0,97; 1,91]	0,0751
Nicht schwere UE (Grad 1 und 2)	75/336 (22,3)	99/321 (30,8)	-0,085 [-0,153; -0,018]	0,64 [0,45; 0,91]	0,72 [0,56; 0,94]	0,0141
Schwere UE (Grad ≥ 3)	241/336 (71,7)	191/321 (59,5)	0,122 [0,050; 0,194]	1,73 [1,25; 2,39]	1,21 [1,08; 1,35]	0,0011
UE Grad 1	25/336 (7,4)	34/321 (10,6)	-0,032 [-0,075; 0,012]	0,68 [0,40; 1,17]	0,70 [0,43; 1,15]	0,1605
UE Grad 2	50/336 (14,9)	65/321 (20,2)	-0,054 [-0,112; 0,004]	0,69 [0,46; 1,03]	0,73 [0,53; 1,03]	0,0719
UE Grad 3	121/336 (36,0)	108/321 (33,6)	0,024 [-0,049; 0,097]	1,11 [0,80; 1,53]	1,07 [0,87; 1,32]	0,5249
UE Grad 4	97/336 (28,9)	52/321 (16,2)	0,127 [0,064; 0,190]	2,10 [1,44; 3,07]	1,78 [1,32; 2,41]	0,0002
UE Grad 5	23/336 (6,8)	31/321 (9,7)	-0,028 [-0,070; 0,014]	0,69 [0,39; 1,21]	0,71 [0,42; 1,19]	0,1922

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.
Statistik: p-Wert mittels Wald Test bestimmt
Population: Safety-Population
(%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; Clb: Chlorambucil; G: Obinutuzumab; G-Clb: Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; R: Rituximab; R-Clb: Rituximab in Kombination mit Chlorambucil; RR: Relatives Risiko G-Clb vs. R-Clb, RR > 1 zuungunsten von G-Clb; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quelle: (65)

Generelle Verträglichkeit

In den meisten Endpunkten der generellen Verträglichkeit zeigen sich keine Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen. Lediglich bei Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3) zeigt sich ein Nachteil für G-Clb (G-Clb: 71,7 % vs. R-Clb: 59,5 %; RR 1,21; 95 %-KI [1,08; 1,35]; p= 0,0011), der sich auf das vermehrte Auftreten von Grad 4 UE (G-Clb: 28,9 % vs. R-Clb: 16,2 %; RR 1,78; 95 %-KI [1,32; 2,41]; p= 0,0002) zurückführen lässt. Keine Unterschiede finden sich bei UE Grad 5 (siehe Tabelle 4-36).

Der Unterschied bei UE Grad ≥ 3 resultiert hauptsächlich aus UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems“ (G-Clb-Arm: 42,6 % vs. R-Clb-Arm: 34,9 %) (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 44). Thrombozytopenien haben maßgeblich zu diesem Unterschied beigetragen:

G-Clb-Arm: 10,4 % vs. R-Clb-Arm: 3,4 % (ausführliche Beschreibung siehe spezifische Verträglichkeit) (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 44). In der SOC „Verletzungen, Vergiftungen und Komplikationen bei der Verabreichung“ lag ebenfalls ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Therapiearmen bei UE Grad ≥ 3 vor (G-Clb: 22,9 % vs. R-Clb: 6,9 %), der durch das Auftreten von IRR begründet ist: G-Clb: 20,2 % vs. R-Clb: 4,0 % (ausführliche Beschreibung siehe spezifische Verträglichkeit) (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 44). In der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ wurden schwere UE im G-Clb-Arm bei 6,5 % der Patienten und im R-Clb-Arm bei 1,6 % der Patienten UE dokumentiert (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 44).

Nach medizinischer Analyse war eine Vielzahl der UE Grad ≥ 3 durch Begleitreaktionen der hochwirksamen Therapie mit G-Clb bedingt. Hervorzuheben sind hierbei IRR und hämatotoxische UE. Es besteht ein Nachteil im Verträglichkeitsendpunkt UE Grad ≥ 3, der durch die stärkere Wirksamkeit von G-Clb verursacht wird.

Spezifische Verträglichkeit

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems stellen aufgrund des Wirkmechanismus einer Chemoimmuntherapie AESI für Obinutuzumab dar und wurden während der Studie ausführlich monitoriert (Neutropenie, SUE Neutropenie, verlängerte Neutropenie, spät einsetzende Neutropenie, Thrombozytopenie, akute Thrombozytopenie).

UE aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ traten in beiden Studienarmen bei knapp der Hälfte der Studienteilnehmer auf (G-Clb: 49,7 % vs. R-Clb: 41,4 %). Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von G-Clb vor (RR 1,20; 95 %-KI [1,01; 1,42]; p=0,0346) (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 40). Thrombozytopenie trat als einziger PT aus dieser SOC signifikant häufiger im G-Clb-Arm auf (G-Clb: 14,3 % vs. R-Clb: 6,5 %; RR 2,18; 95 %-KI [1,34; 3,56]; p=00018) (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 40) und war auch das einzige schwere UE dieser SOC, das bei ≥ 5 % der Patienten mit statistisch signifikantem Unterschied dokumentiert wurde (G-Clb: 10,4 % vs. R-Clb: 3,4 %; RR 3,04; 95 %-KI [1,57; 5,88]; p=0,0010) (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 44). Weder die SOC gesamthaft, noch einzelne PT der SOC traten als SUE bei ≥ 5 % der Patienten mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Studienarmen auf (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 42). Von den o.g. AESI des Blut- und Lymphsystems wurde einzig die akute Thrombozytopenie mit statistisch signifikantem Unterschied zu Ungunsten von G-Clb festgestellt (G-Clb: 4,2 % vs. R-Clb: 0,9 %; RR 4,46; 95 %-KI [1,29; 15,37]; p=0,0179) (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 27). Bei einem Patienten wurde die akute Thrombozytopenie im Studienverlauf (G-Clb-Arm) als schwerwiegend eingestuft (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 27). Kein Patient brach die Studienmedikation aufgrund dieses UE ab (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 47).

Thrombozytopenien stellen bekannte, in der klinischen Routine der Behandlung einer Leukämie erwartbare, einfach zu diagnostizierende und klinisch gut zu kontrollierende Ereignisse der Therapie dar. Die erhöhte Inzidenz der Thrombozytopenien ging nicht mit einer erhöhten Therapieabbruchrate (G-Clb: 1,2 % vs. R-Clb: 0,9 %) (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 47), vermehrten schwerwiegenden Thrombozytopenien (G-Clb: 1,2 % vs. R-Clb: 0,3 %) (siehe Anhang 4-

G, Abschnitt 32) oder Blutungsereignissen einher, sodass daraus keine Unterschiede in den klinischen Konsequenzen resultierten.

Die SOC „Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ trat bei 69,0 % der Patienten im G-Clb-Arm und bei 40,2 % der Patienten im R-Clb-Arm auf. Hieraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von G-Clb (RR 1,72; 95 %-KI [1,48; 2,00]; p< 0,0010) (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 40). Dieser Unterschied ist durch das vermehrte Auftreten von IRR begründet. IRR sind bekannte Nebenwirkungen von Obinutuzumab und daher als AESI klassifiziert. IRR traten bei 66,1 % der Patienten im G-Clb-Arm und 37,7 % der Patienten im R-Clb-Arm auf (RR 1,75; 95 %-KI [1,49; 2,06]; p< 0,001) (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 40). Die meisten IRR waren Grad 1 oder 2 (G-Clb-Arm: 45,8 %, R-Clb-Arm: 33,6 %) (12). Die Inzidenzen von SUE sowie schweren (Grad ≥ 3) IRR waren im G-Clb-Arm signifikant höher (SUE: G-Clb: 10,1 % vs. R-Clb: 1,6 %; RR 6,50; 95 %-KI [2,57; 16,4]; p< 0,0001; UE Grad ≥ 3: G-Clb: 20,2 % vs. R-Clb: 4,0 %; RR 5,00; 95 %-KI [2,82; 8,87]; p< 0,0001) (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 42 und 44). Mehr Patienten im G-Clb-Arm brachen die Therapie aufgrund von IRR ab (G-Clb-Arm: 7,4 % vs. R-Clb-Arm: 0,9 %) (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 47).

Das Auftreten der IRR steht im direkten Zusammenhang mit der schnellen und sehr effektiven Tumorlyse durch G-Clb. Bei der Behandlung der CLL mit G-Clb sind IRR daher zu erwarten. Der statistische Nachteil im Verträglichkeitsendpunkt IRR führt aufgrund der stärkeren Wirksamkeit nicht zu einer negativen Beeinflussung des Nutzen-Risiko-Profils von G-Clb, da das Risiko hier direkt mit dem Nutzen assoziiert ist.

UE der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ traten gesamthaft signifikant häufiger im G-Clb-Arm auf (G-Clb: 18,5 % vs. R-Clb: 8,1 %; RR 2,28, 95 %-KI [1,48; 3,51]; p=0,0002) (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 40). Auch die Inzidenz schwerer UE dieser SOC war im G-Clb-Arm signifikant erhöht gegenüber R-Clb (G-Clb: 6,5 % vs. R-Clb: 1,6 %; RR 4,20, 95 %-KI [1,61; 10,97]; p=0,0033) (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 44), jedoch wurde weder eine erhöhte SUE-Rate unter G-Clb festgestellt, noch wurden vermehrt Therapieabbrüche durch PT dieser SOC dokumentiert (n=1 im G-Clb-Arm, PT: TLS) (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 42 und 47). Das AESI TLS ist maßgeblich für das vermehrte Auftreten von UE der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ im G-Clb-Arm verantwortlich (G-Clb: 4,5 % vs. R-Clb: 0,0 %; keine statistische Berechnung möglich aufgrund fehlender Ereignisse im R-Clb-Arm) (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 33). Das Auftreten des TLS steht im direkten Zusammenhang mit der schnellen und sehr effektiven Tumorlyse durch G-Clb. Bei der Therapie der CLL mit G-Clb ist das UE TLS besonders bei Patienten mit einer hohen Zahl zerfallener Tumorzellen zu erwarten. Daher stellt hier eine erhöhte Inzidenz ein Indiz der erhöhten Effektivität dar.

Bei keinem weiteren PT und keiner weiteren SOC bei ≥ 10 % der Patienten, keinem SUE oder schweren UE bei ≥ 5 % der Patienten oder AESI der CLL11 Studie (Zweitmalignom, Hepatitis-B-Reaktivierung, Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), Infektionen, SUE Infektionen, kardiale Ereignisse) wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Therapiearmen festgestellt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

[16] unbesetzt

Tabelle 4-37 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt		**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Zeit seit erster CLL-Diagnose**	**Binet-Stadium zu Baseline**	**CIRS-Score (Komorbiditäten)**	**Fcγ-Rezeptor Status IIa**	**Fcγ-Rezeptor Status IIIa**	**ß2 Mikroglobulin**	**Molekulargen. und zytogen. Faktoren**	**Zirkulierende Tumorlast**	**Kreatinin-Clearance**
Mortalität - OS														
10.10.2017		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Morbidität - PFS (Bewertung durch IRC)														
09.05.2013		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Morbidität - Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) – Verbesserung (09.05.2013)														
Follow-up Monat 3														
Symtomskalen	Appetitlosigkeit	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Obstipation	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Diarrhö	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Dyspnoe	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Fatigue	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Finanzielle Schwierigkeiten	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Übelkeit und Erbrechen	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Schmerzen	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Schlaflosigkeit	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Morbidität - Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) – Verschlechterung (09.05.2013)														
Follow-up Monat 3														
Symtomskalen	Appetitlosigkeit	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Endpunkt		**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Zeit seit erster CLL-Diagnose**	**Binet-Stadium zu Baseline**	**CIRS-Score (Komorbiditäten)**	**Fcγ-Rezeptor Status IIa**	**Fcγ-Rezeptor Status IIIa**	**ß2 Mikroglobulin**	**Molekulargen. und zytogen. Faktoren**	**Zirkulierende Tumorlast**	**Kreatinin-Clearance**
	Obstipation	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Diarrhö	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Dyspnoe	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●
	Fatigue	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Finanzielle Schwierigkeiten	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Übelkeit und Erbrechen	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Schmerzen	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Schlaflosigkeit	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen) – Verbesserung (09.05.2013)														
Follow-up Monat 3														
Funktionale Skalen	Gesamtlebensqualität	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Kognitive Funktionsfähigkeit	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Emotionale Funktionsfähigkeit	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Körperliche Funktionsfähigkeit	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Rollenfunktionsfähigkeit	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Soziale Funktionsfähigkeit	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen) – Verschlechterung (09.05.2013)														
Follow-up Monat 3														

Endpunkt		**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Zeit seit erster CLL-Diagnose**	**Binet-Stadium zu Baseline**	**CIRS-Score (Komorbiditäten)**	**Fcγ-Rezeptor Status IIa**	**Fcγ-Rezeptor Status IIIa**	**ß2 Mikroglobulin**	**Molekulargen. und zytogen. Faktoren**	**Zirkulierende Tumorlast**	**Kreatinin-Clearance**
Funktionale Skalen	Gesamtlebensqualität	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Kognitive Funktionsfähigkeit	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Emotionale Funktionsfähigkeit	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Körperliche Funktionsfähigkeit	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Rollenfunktionsfähigkeit	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Soziale Funktionsfähigkeit	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Generelle Verträglichkeit (10.10.2017)														
UE		●	●	●	n.d.	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUE		●	●	●	n.d.	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Behandlungsabbruch wegen UE		●	●	●	n.d.	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwere UE (Grad ≥ 3)		●	●	●	n.d.	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE Grad 3		●	●	●	n.d.	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE Grad 4		●	●	●	n.d.	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE Grad 5		●	●	●	n.d.	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse.
CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CLL: Chronisch lymphatische Leukämie; Fcγ: kristallisierbares Fragment γ; IRC: Unabhängiges Bewertungsgremium; KI: Konfidenzintervall; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VH: variable Domäne der H-Kette
Quelle: (65)

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-38 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Interaktionstests je Endpunkt der CLL11 für die Subgruppen Geschlecht, Alter, Geografische Region, Ethnische Zugehörigkeit, Zeit seit erster CLL-Diagnose, Binet-Stadium zu Baseline, CIRS-Score (Komorbiditäten)

Endpunkt		**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Zeit seit erster CLL-Diagnose**	**Binet-Stadium zu Baseline**	**CIRS-Score (Komorbiditäten)**
Mortalität - OS								
10.10.2017		p=0,9343	p=0,3635	n.i.	n.i.	p=0,5836	p=0,3020	p=0,9768
Morbidität - PFS (Bewertung durch IRC)								
09.05.2013		p=0,1719	p=0,2149	n.i.	n.i.	p=0,2558	p=0,9001	p=0,3230
Morbidität - Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) – Verbesserung (09.05.2013)								
Follow-up Monat 3								
Symtomskalen	Appetitlosigkeit	p=0,2987	p=0,6112	n.i.	n.i.	p=0,8487	p=0,6201	p=0,5205
	Obstipation	p=0,5508	p=0,1464	n.i.	n.i.	p=0,9817	p=0,3705	p=0,7171
	Diarrhö	p=0,6291	p=0,4078	n.i.	n.i.	n.i.	p=0,4641	n.i.
	Dyspnoe	p=0,8474	**p=0,0441**	n.i.	n.i.	p=0,6209	p=0,1966	p=0,7018
	Fatigue	p=0,543	p=0,1429	n.i.	n.i.	p=0,9319	p=0,1696	p=0,7813
	Finanzielle Schwierigkeiten	p=0,791	p=0,3808	n.i.	n.i.	n.i.	p=0,6797	n.i.
	Übelkeit und Erbrechen	p=0,3827	p=0,2461	n.i.	n.i.	n.i.	p=0,4069	p=0,8149
	Schmerzen	p=0,7103	p=0,6656	n.i.	n.i.	p=0,423	p=0,1470	p=0,8585
	Schlaflosigkeit	**p=0,0111**	p=0,3910	n.i.	n.i.	n.i.	p=0,7008	p=0,7061

Endpunkt		**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Zeit seit erster CLL-Diagnose**	**Binet-Stadium zu Baseline**	**CIRS-Score (Komorbiditäten)**
Morbidität – Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) - Verschlechterung (09.05.2013)								
Follow-up Monat 3								
Symtomskalen	Appetitlosigkeit	p=0,0661	p=0,9058	n.i.	n.i	n.i	p=0,8146	p=0,4553
	Obstipation	p=0,4144	p=0,3404	n.i.	n.i.	n.i	p=0,9011	p=0,9712
	Diarrhö	p=0,9389	p=0,1168	n.i.	n.i.	n.i	p=0,5109	p=0,2932
	Dyspnoe	p=0,5196	p=0,6366	n.i.	n.i.	n.i	p=0,7726	p=0,1651
	Fatigue	p=0,8536	p=0,3811	n.i.	n.i.	n.i	p=0,0899	p=0,8713
	Finanzielle Schwierigkeiten	p=0,985	p=0,3109	n.i.	n.i.	n.i	p=0,5760	p=0,6279
	Übelkeit und Erbrechen	p=0,5502	p=0,9806	n.i.	n.i.	n.i	p=0,3313	p=0,2811
	Schmerzen	p=0,2991	p=0,7106	n.i.	n.i.	p=0,1572	p=0,4399	p=0,7975
	Schlaflosigkeit	p=0,2159	p=0,1432	n.i.	n.i.	n.i	p=0,8776	n.i.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen) - Verbesserung (09.05.2013)								
Follow-up Monat 3								
Funktionale Skalen	Gesamtlebensqualität	p=0,2464	p=0,2789	n.i.	n.i.	p=0,6276	p=0,9827	p=0,3816
	Kognitive Funktionsfähigkeit	p=0,2455	p=0,0764	n.i.	n.i.	p=0,9132	p=0,7266	p=0,8129
	Emotionale Funktionsfähigkeit	p=0,5745	p=0,6250	n.i.	n.i.	p=0,7382	p=0,5433	p=0,4841
	Körperliche Funktionsfähigkeit	p=0,1214	p=0,0675	n.i.	n.i.	p=0,1117	p=0,5733	p=0,1627
	Rollenfunktionsfähigkeit	p=0,9469	p=0,8956	n.i.	n.i.	p=0,8206	p=0,9865	p=0,1902
	Soziale Funktionsfähigkeit	p=0,6104	p=0,5636	n.i.	n.i.	p=0,1486	p=0,8421	p=0,2319

Endpunkt		**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Zeit seit erster CLL-Diagnose**	**Binet-Stadium zu Baseline**	**CIRS-Score (Komorbiditäten)**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen) – Verschlechterung (09.05.2013)								
Follow-up Monat 3								
Funktionale Skalen	Gesamtlebensqualität	p=0,4926	p=0,7246	n.i.	n.i.	n.i.	p=0,0656	p=0,1848
	Kognitive Funktionsfähigkeit	p=0,379	p=0,6597	n.i.	n.i.	p=0,5446	p=0,6135	p=0,1999
	Emotionale Funktionsfähigkeit	p=0,0852	p=0,5496	n.i.	n.i.	n.i	p=0,6915	p=0,3934
	Körperliche Funktionsfähigkeit	p=0,9973	p=0,0782	n.i.	n.i.	n.i	p=0,8001	p=0,3484
	Rollenfunktionsfähigkeit	p=0,8326	p=0,9409	n.i.	n.i.	p=0,5284	p=0,5424	p=0,7990
	Soziale Funktionsfähigkeit	p=0,7878	p=0,1823	n.i.	n.i.	p=0,4986	p=0,1352	p=0,4638
Generelle Verträglichkeit (10.10.2017)								
UE		p=0,2256	p=0,3031	n.i.	n.d.	n.d.	p=0,3478	n.d.
SUE		p=0,3099	p=0,6950	n.i.	n.d.	n.d.	p=0,9699	n.d.
Behandlungsabbruch wegen UE		p=0,5213	p=0,4223	n.i.	n.d.	n.d.	p=0,8572	n.d.
Schwere UE (Grad ≥ 3)		p=0,4482	p=0,1328	p=0,2030	n.d.	n.d.	p=0,9834	n.d.
UE Grad 3		p=0,8272	p=0,4087	n.i.	n.d.	n.d.	p=0,7178	n.d.
UE Grad 4		p=0,1990	**p=0,0355**	n.i.	n.d.	n.d.	p=0,3945	n.d.
UE Grad 5		p=0,7506	p=0,4710	n.i.	n.d.	n.d.	**p=0,0442**	n.d.

Subgruppen waren nicht interpretierbar (n.i.), wenn (i) in einer Subgruppenkategorie insgesamt weniger als zehn Patienten beobachtet wurden und/oder in den Responder-Analysen weniger als zehn Ereignisse beobachtet wurden, (ii) wenn der Interaktionstest nicht ermittelbar war oder (iii) wenn der Effektschätzer und das zugehörige KI nicht ermittelbar waren. CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CLL: Chronisch lymphatische Leukämie; IRC: Unabhängiges Bewertungsgremium;
KI: Konfidenzintervall; n.d.: nicht durchführbar; n.i.: nicht interpretierbar; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quelle: (65)

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Interaktionstests je Endpunkt der CLL11 für die Subgruppen Fcγ-Rezeptor Status IIa, Fcγ-Rezeptor Status IIIa, ß2 Mikroglobulin, Immunglobulin VH-Zytogenetik, Zirkulierende Tumorlast und Kreatinin-Clearance

Endpunkt		**Fcγ-Rezeptor Status IIa**	**Fcγ-Rezeptor Status IIIa**	**ß2 Mikroglobulin**	**Molekulargen. und zytogen. Faktoren**	**Zirkulierende Tumorlast**	**Kreatinin-Clearance**
Mortalität - OS							
10.10.2017		p=0,7189	p=0,6002	p=0,5866	p=0,2539	p=0,3027	p=0,5702
Morbidität - PFS (Bewertung durch IRC)							
09.05.2013		p=0,1882	p=0,8253	p=0,9147	p=0,7857	p=0,4326	p=0,3924
Morbidität – Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) - Verbesserung (09.05.2013)							
Follow-up Monat 3							
Symtomskalen	Appetitlosigkeit	p=0,1367	p=0,1470	p=0,2351	n.i.	p=0,885	p=0,616
	Obstipation	p=0,6382	n.i.	p=0,3607	n.i.	p=0,8398	p=0,1009
	Diarrhö	n.i.	n.i.	p=0,1970	n.i.	p=0,6457	p=0,4918
	Dyspnoe	p=0,7032	p=0,1413	p=0,5667	n.i.	p=0,9576	p=0,6809
	Fatigue	p=0,4349	p=0,5143	p=0,4508	p=0,2335	p=0,6450	**p=0,0166**
	Finanzielle Schwierigkeiten	n.i.	n.i.	p=0,4267	n.i.	p=0,7161	p=0,5738
	Übelkeit und Erbrechen	n.i.	n.i.	p=0,5636	n.i.	p=0,9558	p=0,4859
	Schmerzen	p=0,9939	p=0,6262	**p=0,0214**	n.i.	p=0,3917	**p=0,0123**
	Schlaflosigkeit	p=0,9552	n.i.	p=0,5924	n.i.	p=0,9031	p=0,6800
Morbidität – Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) - Verschlechterung (09.05.2013)							
Follow-up Monat 3							
Symtomskalen	Appetitlosigkeit	n.i.	n.i.	p=0,6359	n.i.	p=0,5466	p=0,6004

Endpunkt		Fcγ-Rezeptor Status IIa	Fcγ-Rezeptor Status IIIa	ß2 Mikroglobulin	Molekulargen. und zytogen. Faktoren	Zirkulierende Tumorlast	Kreatinin-Clearance
	Obstipation	p=0,9575	n.i.	p=0,6514	n.i.	p=0,5158	p=0,5575
	Diarrhö	n.i.	n.i.	p=0,5747	n.i.	p=0,6675	p=0,1602
	Dyspnoe	p=0,5932	n.i.	**p=0,0134**	n.i.	p=0,7199	p=0,0507
	Fatigue	p=0,6843	n.i.	p=0,7475	n.i.	p=0,6963	p=0,1574
	Finanzielle Schwierigkeiten	n.i.	n.i.	p=0,5059	n.i.	p=0,2127	p=0,3538
	Übelkeit und Erbrechen	n.i.	n.i.	p=0,9342	n.i.	n.i.	p=0,5021
	Schmerzen	p=0,6663	n.i.	p=0,3604	n.i.	p=0,3829	p=0,3576
	Schlaflosigkeit	p=0,5180	n.i.	p=0,2007	n.i.	p=0,1909	p=0,1977
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen) - Verbesserung (09.05.2013)							
Follow-up Monat 3							
Funktionale Skalen	Gesamtlebensqualität	p=0,6593	p=0,2584	p=0,2088	p=0,0710	p=0,6195	p=0,5150
	Kognitive Funktionsfähigkeit	p=0,9527	p=0,6372	**p=0,0001**	n.i.	p=0,6723	p=0,7181
	Emotionale Funktionsfähigkeit	p=0,4457	p=0,4111	p=0,194	n.i.	p=0,7738	p=0,9416
	Körperliche Funktionsfähigkeit	p=0,7598	p=0,5159	p=0,6503	n.i.	p=0,6577	p=0,7216
	Rollenfunktionsfähigkeit	p=0,8485	p=0,6442	p=0,6242	n.i.	p=0,6999	p=0,7703
	Soziale Funktionsfähigkeit	p=0,2719	n.i.	p=0,5255	n.i.	p=0,4906	p=0,9401
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen) - Verschlechterung (09.05.2013)							
Follow-up Monat 3							
Funktionale Skalen	Gesamtlebensqualität	p=0,0866	n.i.	p=0,8844	n.i.	p=0,2657	p=0,8993

Endpunkt		Fcγ-Rezeptor Status IIa	Fcγ-Rezeptor Status IIIa	ß2 Mikroglobulin	Molekulargen. und zytogen. Faktoren	Zirkulierende Tumorlast	Kreatinin-Clearance
	Kognitive Funktionsfähigkeit	p=0,9809	n.i.	**p=0,0005**	p=0,8937	p=0,1219	p=0,4742
	Emotionale Funktionsfähigkeit	n.i.	p=0,2326	p=0,9564	n.i.	p=0,1933	p=0,9050
	Körperliche Funktionsfähigkeit	p=0,7576	n.i.	p=0,3875	n.i.	p=0,9343	p=0,5196
	Rollenfunktionsfähigkeit	p=0,2629	n.i.	p=0,9661	n.i.	p=0,9895	p=0,5232
	Soziale Funktionsfähigkeit	p=0,6250	p=0,3761	p=0,7205	n.i.	p=0,9954	p=0,7126
Generelle Verträglichkeit (10.10.2017)							
UE		n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUE		n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Behandlungsabbruch wegen UE		n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwere UE (Grad ≥ 3)		n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE Grad 3		n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE Grad 4		n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE Grad 5		n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Subgruppen waren nicht interpretierbar (n.i.), wenn (i) in einer Subgruppenkategorie insgesamt weniger als zehn Patienten beobachtet wurden und/oder in den Responder-Analysen weniger als zehn Ereignisse beobachtet wurden, (ii) wenn der Interaktionstest nicht ermittelbar war oder (iii) wenn der Effektschätzer und das zugehörige KI nicht ermittelbar waren.
EORTC QLQ-C30: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; Fcγ: kristallisierbares Fragment γ;
IRC: Unabhängiges Bewertungsgremium; KI: Konfidenzintervall; n.d.: nicht durchführbar; n.i.: nicht interpretierbar; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VH: variable Domäne der H-Kette
Quelle: (65)

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur eine relevante Studie für den Vergleich von G-Clb im Vergleich zu R-Clb vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine detaillierte Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und die Begründung für die Wahl von Trennpunkten befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5. Die Subgruppenanalysen beziehen sich für die Endpunkte zur Wirksamkeit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf die Labelpopulation und für die Endpunkte zur Verträglichkeit auf die Safety-Population (die laut Protokoll als Overall Safety evaluable Population definiert ist), jeweils auf die komplette Studiendauer und die für die Nutzenbewertung relevanten Analysezeitpunkte.

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Endpunkte mit überzufällig häufig signifikanten Subgruppeninteraktionen dargestellt. Alle weiteren Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind in Anhang 4-G zu finden.

Der folgende Algorithmus findet Anwendung, um Subgruppen zu detektieren, die in jedem Fall auf medizinische Relevanz hin überprüft werden müssen. Dazu werden zwei Kriterien näher untersucht:

a) Konsistenz der (signifikanten) Ergebnisse über einzelne Endpunkte hinweg

b) Gleichgerichtete Effekte in den Kategorien der Subgruppen.

Tabelle 4-40: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau

	Anzahl durchgeführter Tests[a]				**Anzahl Interaktionen**				**Anzahl falsch positiver Tester-gebnisse bei α=0,05[b]**	**Subgruppe mit überzufällig häufigen Interaktionen[c]**
	Wirksamkeit (W)	**Verträglichkeit (V)**	**PRO**	**Gesamtanzahl (W+V+PRO)**	**Wirksamkeit (W)**	**Verträglichkeit (V)**	**PRO**	**Gesamtanzahl (W+V+PRO)**		
Geschlecht	2	7	30	39	0	0	1	1	2.0	nein
Alter	2	7	30	39	0	1	1	2	2.0	ja
Ethnische Zugehörigkeit	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	nein
Geografische Region	0	1	0	1	0	0	0	0	0.1	nein
Fcγ-Rezeptor Status IIa	2	0	22	24	0	0	0	0	1.2	nein
Fcγ-Rezeptor Status IIIa	2	0	11	13	0	0	0	0	0.7	nein
Binet-Stadium (Krankheitsschwere)	2	7	30	39	0	1	0	1	2.0	nein
CIRS zu Baseline	2	0	27	29	0	0	0	0	1.5	nein
Kreatinin-Clearance	2	0	30	32	0	0	2	2	1.6	ja
ß2 Mikroglobulin	2	0	30	32	0	0	4	4	1.6	ja
Molekulargenetische und zytogenetische Faktoren	2	0	3	5	0	0	0	0	0.3	nein
Zeit seit der ersten Diagnose	2	0	15	17	0	0	0	0	0.9	nein
Zirkulierende Tumorlast	2	0	29	31	0	0	0	0	1.6	nein

a: nicht interpretierbare Subgruppenanalysen wurden nicht berücksichtigt.
b: Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei α=0,05 in Relation zur durchgeführten Anzahl an Signifikanztests, berücksichtigt wurden die Signifikanztests der durchführbaren Subgruppenanalysen zu Wirksamkeits-, Verträglichkeits- sowie PRO-Endpunkten (relevanter Beobachtungszeitpunkt "Follow-up Monat 3")
c: Subgruppen, deren tatsächliche Anzahl an signifikanten Interaktionen kleiner, gleich oder nur minimal größer ist, als die rein zufällig erwartete Anzahl solcher signifikanten Interaktionen, wurden nicht als Effektmodifikatoren betrachtet, sondern als Zufallsbefund.

Ad Kriterium a: Konsistenz des Einflusses der Subgruppen über Endpunkte hinweg

Für das Kriterium wurde geprüft, bei welchen Subgruppen sich unter Berücksichtigung der Endpunkte zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und patientenberichteten Ergebnissen eine überzufällige Häufung zeigt.

Tabelle 4-40 stellt eine Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau über alle Endpunkte dar. Nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen wurden die Subgruppen „Alter“, „Kreatinin-Clearance“ und „ß2 Mikroglobulin“ als auffällig im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert.

Für diese identifizierten Subgruppen erfolgte in einem weiteren Schritt eine genauere Betrachtung hinsichtlich der Art der Endpunkte mit signifikanten Interaktionen (siehe Tabelle 4-41).

Tabelle 4-41: Übersicht der Endpunkte mit positivem Interaktionstest für die mit dem Algorithmus identifizierten Subgruppen mit überzufällig häufigen Interaktionen

	Endpunkte mit signifikanten Interaktionstest-p-Werten		
	Wirksamkeit	**Verträglichkeit**	**PRO (EORTC QLQ-C30)**
			Zeitpunkt:
			Follow-up Monat 3
Alter		UE Grad 4	Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Verbesserung
Kreatinin-Clearance			Fatigue (EORTC QLQ-C30), Verbesserung Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Verbesserung
ß2 Mikroglobulin			Kognitive Funktionsfähigkeit (EORTC QLQ-C30), Verbesserung Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Verbesserung Kognitive Funktionsfähigkeit (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung
EORTC QLQ-C30: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Core Quality of Life Questionnaire; PRO: Patient reported outcome; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Subgruppen mit möglicher Effektmodifikation

Ad Kriterium b: Gleichgerichtete Effekte in den Kategorien der Subgruppen.

Nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen zeigte sich für die Subgruppen „Alter“, „Kreatinin-Clearance“ und „ß2 Mikroglobulin“ ein methodisch getriebenes Signal für eine mögliche Effektmodifikation. Grundsätzlich wird abgewogen, ob sich der Effekt in der Subgruppe bei gleicher Effektrichtung in geringerer oder größerer Ausprägung als in der gesamten Zulassungspopulation zeigt oder ob sich entgegengesetzt gerichtete Effekte in der gesamten Zulassungspopulation und einer bestimmten Subgruppe oder in unterschiedlichen Subgruppen zeigen. Um aus medizinischer Sicht auf eine echte Effektmodifikation schließen zu können, sollte ein einheitliches Muster im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert werden.

Tabelle 4-42: Subgruppenergebnisse für die Subgruppe Alter aus RCT

	Patienten mit Ereignis n/N (%)		**G-Clb vs. R-Clb**			
	G-Clb	**R-Clb**	**ARR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI][a]; p-Wert[b]**	**Interaktions-p-Wert[c]**
Verträglichkeit						
UE Grad 4 (Datenschnitt 10.10.2017)						
< 75 Jahre	52/180 (28,9)	22/187 (11,8)	0,171 [0,091; 0,252]	3,05 [1,76; 5,28]	2,46 [1,56; 3,87]; 0,0001	p=0,0355
≥ 75 Jahre	45/156 (28,8)	30/134 (22,4)	0,065 [-0,036; 0,165]	1,41 [0,82; 2,40]	1,29 [0,86; 1,92]; 0,2145	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)						
Dyspnoe, Verbesserung, Follow-up Monat 3 (Datenschnitt 09.05.2013)						
< 75 Jahre	25/102 (24,5)	36/94 (38,3)	-0,138 [-0,267; -0,009]	0,52 [0,28; 0,97]	0,64 [0,42; 0,98]; 0,0402	p=0,0441
≥ 75 Jahre	30/93 (32,3)	25/93 (26,9)	0,054 [-0,077; 0,185]	1,30 [0,69; 2,44]	1,20 [0,77; 1,87]; 0,4232	

a: Unstratifizierte Analyse; b: Log-Rank-Test; c: Likelihood-Ratio-Test
(%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; Clb: Chlorambucil;
G: Obinutuzumab; G-Clb: Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; R: Rituximab; R-Clb: Rituximab in Kombination mit Chlorambucil; RR: Relatives Risiko G-Clb vs. R-Clb, RR > 1 zuungunsten von G-Clb;
UE: Unerwünschtes Ereignis
Quelle: (65)

Für die Subgruppe „Alter“ gab es zwei Endpunkte mit einem Hinweis auf eine Interaktion.

Für den Endpunkt UE Grad 4 ergab sich für die Ausprägung < 75 Jahre (RR [95 %-KI]: 2,46 [1,56; 3,87]) ein signifikanter Unterschied. Die Ausprägung ≥ 75 Jahre zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt. Patienten unter 75 Jahren waren im R-Clb-Arm weniger von UE Grad 4 betroffen als Patienten, die 75 Jahre oder älter waren. Die Inhomogenität bzgl. der Inzidenz von UE Grad 4 in beiden Altersgruppen zeigte sich jedoch nur im R-Clb-Arm. Daher ist nicht davon auszugehen, dass Alter einen Effektmodifikator für das Auftreten von UE Grad 4 unter G-Clb darstellt.

Für den Endpunkt Verbesserung der Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Follow-up Monat 3), ergab sich in der Ausprägung < 75 Jahre (RR [95 %-KI]: 0,64 [0,42; 0,98]) ein signifikanter Unterschied. Die Ausprägung ≥ 75 Jahre zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt. Die Daten zur patientenberichteten Dyspnoe zeigten für Patienten unter 75 Jahren häufiger Verbesserungen im R-Clb-Arm. Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter waren, traten Verbesserungen der Dyspnoe häufiger im G-Clb-Arm auf. Da sich die Gruppen nicht gleichgerichtet verhalten, ist hier von einem Zufallsbefund im Hinblick auf die Interaktion auszugehen. Zudem können einer Dyspnoe bei CLL-Patienten verschiedenste Ursachen zugrunde liegen. Die Grunderkrankung kann durch pulmonale Beteiligungen eine Dyspnoe auslösen. Begleiterkrankungen, wie kardiale Insuffizienzen, COPD, Asthma und vor allem pulmonale Infektionen können ebenfalls zu einer Dyspnoe führen. Aufgrund der vielen möglichen Ursachen lässt sich für die inversen Effekte in beiden Altersgruppen keine medizinische Rationale ableiten.

Für die Subgruppe „Alter“ wurden mittels Kombinatorik zwei Interaktionen erwartet und insgesamt zwei beobachtet. In beiden Endpunkten zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Kategorie < 75 Jahre. In der Kategorie ≥ 75 Jahre trat kein signifikanter Unterschied auf. Da hier, wie erwartet, genau zwei Interaktionen beobachtet und keine Muster im Sinne einer möglichen Effektmodifikation, d. h. mit medizinischer Rationale, beobachtet wurden, wird von einem Zufallsbefund ausgegangen.

Tabelle 4-43: Subgruppenergebnisse für die Subgruppe Kreatinin-Clearance aus RCT

	Patienten mit Ereignis n/N (%)		**G-Clb vs. R-Clb**			
	G-Clb	**R-Clb**	**ARR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI][a]; p-Wert[b]**	**Interaktions-p-Wert[c]**
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)						
Fatigue, Verbesserung, Follow-up Monat 3 (Datenschnitt 09.05.2013)						
< 70 ml/min	73/133 (54,9)	59/135 (43,7)	0,112 [-0,007; 0,231]	1,57 [0,97; 2,54]	1,26 [0,98; 1,61]; 0,0692	p=0,0166
≥ 70 ml/min	26/62 (41,9)	31/54 (57,4)	-0,155 [-0,335; 0,026]	0,54 [0,26; 1,12]	0,73 [0,50; 1,06]; 0,0982	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)						
Schmerzen, Verbesserung, Follow-up Monat 3 (Datenschnitt 09.05.2013)						
< 70 ml/min	59/137 (43,1)	38/135 (28,1)	0,149 [0,037; 0,262]	1,93 [1,17; 3,20]	1,53 [1,10; 2,13]; 0,0119	p=0,0123
≥ 70 ml/min	12/62 (19,4)	17/54 (31,5)	-0,121 [-0,279; 0,037]	0,52 [0,22; 1,23]	0,61 [0,32; 1,17]; 0,1379	

a: Unstratifizierte Analyse; b: Log-Rank-Test; c: Likelihood-Ratio-Test
(%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; Clb: Chlorambucil;
G: Obinutuzumab; G-Clb: Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; R: Rituximab; R-Clb: Rituximab in Kombination mit Chlorambucil; RR: Relatives Risiko G-Clb vs. R-Clb, RR > 1 zuungunsten von G-Clb;
UE: Unerwünschtes Ereignis
Quelle: (65)

Für die Subgruppe „Kreatinin-Clearance“ lagen für zwei Subskalen des EORTC QLQ-C30 Hinweise auf eine Interaktion vor. Anhand der Kombinatorik waren 1,6 Interaktionen erwartet worden.

Für den Endpunkt Verbesserung der Fatigue (EORTC QLQ-C30, Follow-up Monat 3), ergab sich weder für die Ausprägung < 70 ml/min noch für ≥ 70 ml/min ein signifikanter Unterschied.

Im Endpunkt Verbesserung von Schmerzen (EORTC QLQ-C30, Follow-up Monat 3), zeigte sich in der Kategorie Kreatinin-Clearance < 70 ml/min ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,53 [1,10; 2,13]). In der Ausprägung ≥ 70 ml/min lag kein statistisch signifikantes Ergebnis vor. Die Daten für diese Patientengruppe sind gegenläufig. Die Erfassung von Schmerz in CLL11 enthält weder Informationen zur Lokalisierung noch zur Ursache. Damit bleibt unklar, ob bereits vorbestehende Arthralgien oder andere Schmerzsensationen, die Patienten in höherem Alter häufig berichten, Auslöser für die Schmerzsymptomatik waren oder ob es sich um Schmerzen handelt, die durch eine Medikation mit anti-CD-20 Antikörpern bedingt sein können (z. B. Muskel-, Knochen-, Thorax-, Gelenk- und Skelettschmerzen). Auch der Zeitpunkt des Auftretens der unterschiedlichen patientenberichteten Symptome im Beobachtungs-Follow-up erscheint eher ungewöhnlich, um vom einem Behandlungseffekt auszugehen. Somit kann nicht von einem einheitlichen Muster im Sinne einer möglichen Effektmodifikation ausgegangen werden. Der beobachtete Effekt ist als Zufallsbefund zu werten.

Tabelle 4-44: Subgruppenergebnisse für die Subgruppe „ß2 Mikroglobulin“ aus RCT

	Patienten mit Ereignis n/N (%)		**G-Clb vs. R-Clb**			
	G-Clb	**R-Clb**	**ARR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI][a]; p-Wert[b]**	**Interaktions-p-Wert[c]**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)						
Kognitive Funktionsfähigkeit, Verbesserung, Follow-Up Monat 3 (Datenschnitt 09.05.2013)						
< 3,5 µg/ml	24/119 (20,2)	38/111 (34,2)	-0,141 [-0,255; -0,027]	0,49 [0,27; 0,88]	0,59 [0,38; 0,92]; 0,0186	< 0,0001
≥ 3,5 µg/ml	30/76 (39,5)	11/75 (14,7)	0,248 [0,112; 0,384]	3,79 [1,73; 8,34]	2,69 [1,46; 4,97]; 0,0015	
Fehlend	1/3 (33,3)	2/2 (100,0)	n.b.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]; n.b.	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)						
Schmerzen, Verbesserung, Follow-up Monat 3 (Datenschnitt 09.05.2013)						
< 3,5 µg/ml	38/120 (31,7)	37/112 (33,0)	-0,014 [-0,134; 0,107]	0,94 [0,54; 1,63]	0,96 [0,66; 1,39]; 0,8237	0,0214
≥ 3,5 µg/ml	32/76 (42,1)	16/75 (21,3)	0,208 [0,063; 0,352]	2,68 [1,31; 5,49]	1,97 [1,19; 3,28]; 0,0088	
Fehlend	1/3 (33,3)	2/2 (100,0)	n.b.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]; n.b.	

	Patienten mit Ereignis n/N (%)		G-Clb vs. R-Clb			
	G-Clb	R-Clb	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI][a]; p-Wert[b]	Interaktions-p-Wert[c]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)						
Kognitive Funktionsfähigkeit, Verschlechterung, Follow-up Monat 3 (Datenschnitt 09.05.2013)						
< 3,5 µg/ml	37/119 (31,1)	29/111 (26,1)	0,05 [-0,067; 0,166]	1,28 [0,72; 2,27]	1,19 [0,79; 1,8]; 0,4073	0,0005
≥ 3,5 µg/ml	9/76 (11,8)	28/75 (37,3)	-0,255 [-0,386; -0,124]	0,23 [0,1; 0,52]	0,32 [0,16; 0,63]; 0,0009	
Fehlend	1/3 (33,3)	0/2 (0,0)	n.b.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]; n.b.	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)						
Dyspnoe, Verschlechterung, Follow-up Monat 3 (Datenschnitt 09.05.2013)						
< 3,5 µg/ml	12/118 (10,2)	22/112 (19,6)	-0,095 [-0,186; -0,003]	0,46 [0,22; 0,99]	0,52 [0,27; 1,00]; 0,0485	0,0134
≥ 3,5 µg/ml	16/74 (21,6)	9/73 (12,3)	0,093 [-0,027; 0,213]	1,96 [0,81; 4,78]	1,75 [0,83; 3,71]; 0,1421	
Fehlend	1/3 (33,3)	0/2 (0,0)	n.b.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]; n.b.	

a: Unstratifizierte Analyse; b: Log-Rank-Test; c: Likelihood-Ratio-Test
(%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; Clb: Chlorambucil;
EORTC QLQ-C30: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Core Quality of Life Questionnaire; G: Obinutuzumab; G-Clb: Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil;
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechnet;
OR: Odds Ratio; R: Rituximab; R-Clb: Rituximab in Kombination mit Chlorambucil; RR: Relatives Risiko
G-Clb vs. R-Clb, RR > 1 zuungunsten von G-Clb
Quelle: (65)

In der Subgruppe „ß2 Mikroglobulin“ gab es bei fünf patientenberichteten Endpunkten einen Hinweis auf eine Interaktion.

Im Endpunkt Verbesserung der kognitiven Funktionsfähigkeit (EORTC QLQ-C30, Follow-up Monat 3) ergab sich sowohl für die Ausprägung < 3,5 µg/ml (RR [95 %-KI]: 0,59 [0,38; 0,92]) als auch für ≥ 3,5 µg/ml (RR [95 %-KI]: 2,69 [1,46; 4,97]) ein signifikanter Unterschied. Die Kategorie Fehlend zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt. Für den Endpunkt Verbesserung von Schmerzen (EORTC QLQ-C30, Follow-up Monat 3) ergab sich für die Ausprägung ≥ 3,5 µg/ml (RR [95 %-KI]: 1,97 [1,19; 3,28]) ein signifikanter Unterschied. Die weiteren Ausprägungen zeigten keinen statistisch signifikanten Effekt. Im Endpunkt Verschlechterung der kognitiven Funktionsfähigkeit (EORTC QLQ-C30, Follow-up Monat 3), ergab sich für die Ausprägung ≥ 3,5 µg/ml (RR [95 %-KI]: 0,32 [0,16; 0,63]) ein signifikanter Unterschied. Die weiteren Ausprägungen zeigten keinen statistisch signifikanten Effekt. Für den Endpunkt Verschlechterung der Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Follow-up Monat 3) ergab sich in der Ausprägung < 3,5 µg/ml (RR [95 %-KI]: 0,52 [0,27; 1,00]) ein signifikanter Unterschied. Die weiteren Ausprägungen zeigten keinen statistisch signifikanten Effekt.

Insgesamt zeigte sich für die Subgruppe „ß2 Mikroglobulin“ bei vier der beschriebenen Endpunkte des EORTC QLQ-C30 jeweils in unterschiedlichen Kategorien ein signifikantes Ergebnis, bei einem Endpunkt lag für beide Ausprägungen (Verbesserung und Verschlechterung) ein signifikantes Ergebnis vor. Daher kann nicht von einem einheitlichen Muster im Sinne einer möglichen Effektmodifikation ausgegangen werden. Zudem liegt keine medizinische Rationale vor. Es wird nicht von einer Effektmodifikation ausgegangen.

Fazit

Mit der beschriebenen Vorgehensweise wurden drei mögliche Effektmodifikationen identifiziert. Da jedoch für keine der drei Subgruppen ein Muster oder eine medizinische Rationale vorliegt, wird jeweils nicht von einer Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	**Datenquellen**
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Obinutuzumab	
CLL11 BO21004 (NCT01010061) (NCT01998880) (NCT02053610)	Studienberichte: (11, 12) Registereinträge: (50, 52–58) Studienpublikationen: (41–51) Internetseite des G-BA: (59–64)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-46: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichstherapie 1>**	**<Vergleichstherapie 2>**	**<Vergleichstherapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	**Zeitliche Parallelität der Gruppen**	**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**	**Verblindung**		**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
			Patient	**Behandelnde Personen**		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-53: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 0 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Ergebnissicherheit bei einer pivotalen Studie

Im Rahmen einer Nutzenbewertung ist in der Regel die Mindestanforderung für Aussagen mit der Qualität eines Belegs, dass zwei voneinander unabhängig durchgeführte Studien mit endpunktbezogener hoher Ergebnissicherheit und entsprechendem statistisch signifikantem Effekt vorliegen. Analog dem Vorgehen der EMA besteht auch bei der frühen Nutzenbewertung die Möglichkeit, auf Basis von einer pivotalen Studie eine hinreichende Ergebnissicherheit zu erreichen, was einem Beleg entspricht. Gemäß IQWiG Methodenpapier Version 6.0 vom 05.11.2020 wurde die Anforderung dahingehend geändert, dass mindestens 1.000 Patienten je Behandlungsarm durch mindestens zehn Zentren eingeschlossen wurden (15). Die Anforderung des IQWiG erfüllt CLL hinsichtlich der Patientenzahl nicht. Aus Sicht von Roche gibt es für die Beurteilung der Belastbarkeit einer Studie noch weitere wichtige Kriterien.

Im Folgenden werden die Anforderungen, basierend auf der „CPMP: Points to consider on application with: 1. Meta-analyses; 2. one pivotal study" (71) überprüft, die an eine einzelne Studie gestellt werden, um die Ergebnissicherheit „Beleg" zu erreichen (15). Diese CPMP-Richtlinie (Committee for Proprietary Medicinal Products) wird wegen ihrer komplexeren Anforderungen als relevant angesehen und auf ihre Kriterien soll deshalb im Folgenden eingegangen werden. Dabei wird von einer Gleichgewichtung der Kriterien ausgegangen.

Interne Validität („*Es sollte keine Anzeichen für mögliche Verzerrung geben*")

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig, da es sich bei CLL11 um eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte, kontrollierte und unverblindete klinische Studie handelt (Anhang 4-F). Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, da sich die Verabreichungsschemata zwischen den Prüfpräparaten unterschieden. Weiter war eine Verblindung des Prüfarztes oder des Patienten aufgrund einer erheblichen Belastung für den Patienten durch weitere Placebo-Infusionen nicht durchführbar. Darüber hinaus beinhaltet die Studie in den Dimensionen Morbidität und Verträglichkeit patientenrelevante Endpunkte, die eine hohe Ergebnissicherheit aufweisen (endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ist niedrig).

Externe Validität („*Die Studienpopulation soll für eine Übertragung auf die zu behandelnde Population geeignet sein*")

Für die Bestimmung der externen Validität existiert kein ähnlich gut ausgearbeitetes Instrumentarium wie für die Bestimmung der internen Validität. Insgesamt ist zu prüfen, ob die Therapieeffekte in der Zielpopulation ähnlich jenen in der Studienpopulation sind. Da es sich damit

vor allem um den Bereich des fachlichen Ermessens handelt, wird die Frage wie folgt operationalisiert:

(i) Finden sich Einflussfaktoren für eine Effektmodifikation durch die Studienpopulation? Können die Studienpatienten als eine zeitlich versetzte, aber inhaltlich repräsentative Gruppe aus der Zielpopulation gelten?

(ii) Finden sich Anhaltspunkte, die eine Effektmodifikation durch bestimmte Einflussfaktoren wahrscheinlich bzw. unwahrscheinlich machen?

Ad (i)

Sowohl die Studienpopulation von CLL11 als auch die für Analysen im vorliegenden Dossier gebildete Labelpopulation ist sowohl hinsichtlich der allgemeinen Patientencharakteristika als auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Kriterien auf die Therapierealität in Deutschland übertragbar. Eine ausführliche Einschätzung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 in Bezug auf alle für wichtig erachteten Kovariablen dargelegt.

Ad (ii)

Im Rahmen der Subgruppenanalysen für das vorliegende Dossier wurden die Subgruppen „Alter“, „Kreatinin-Clearance“ und „ß2 Mikroglobulin“ als mögliche Effektmodifikatoren identifiziert. In den Ergebnissen zeigte sich jedoch kein Muster im Sinne einer Effektmodifikation und es konnte keine (medizinische) Rationale identifiziert werden. Insgesamt ergeben die Ergebnisse daher ein homogenes Bild und es liegen keine Effektmodifikationen vor.

Fazit: Die Prüfung von Einflussfaktoren für eine Effektmodifikation gibt im Rahmen des fachlichen Ermessens keinen Anlass, an der externen Validität von CLL11 zu zweifeln.

Statistische Signifikanz („*Normalerweise ist für den Grad der statistischen Signifikanz ein Niveau deutlich besser als das 5 %-Niveau nötig*“)

Der relevante Wirksamkeitseffekt ist für den betrachteten entscheidenden unverzerrten Endpunkt OS auf Basis der Labelpopulation (zum Datenschnitt 10.10.2017) statistisch signifikant. Das zweiseitige Signifikanzniveau von 5 % wird deutlich unterschritten (p-Wert: 0,0199).

Klinische Relevanz („*Der Effekt muss groß genug sein, um klinisch relevant zu sein*“)

Der Wirksamkeitseffekt ist für den betrachteten, unverzerrten Endpunkt OS klinisch relevant (siehe Abschnitte 4.2.5.2 und 0). Der Effektschätzer ist mit einem Wert von 0,72 deutlich von 1 verschieden und das Konfidenzintervall umfasst den Wert 1 nicht (HR 0,72; 95 %-KI [0.55; 0,95]) (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2). Die statistisch signifikante Risikoreduktion um 28 % stellt eine deutliche Verbesserung durch G-Clb im Vergleich mit R-Clb dar.

Datenqualität

In Kapitel 4.11 des Protokolls wird die Sicherstellung der Datenqualität und die Wahrung der Datengüte in klinischen Studien erklärt (12). Die erfolgte Zulassung seitens FDA und EMA ist eine Bestätigung für die hohen Standards, die Roche bei der Datenqualität seiner Studien anlegt.

Interne Konsistenz („*A. Ähnliche Effekte zeigen sich in verschiedenen vordefinierten Subgruppen, B. Alle relevanten Endpunkte haben ähnliche Ergebnisse*“)

In der Gesamtschau konnten nach eingehender statistischer und medizinischer Betrachtung nur die Subgruppen „Alter“, „Kreatinin-Clearance“ und „ß2 Mikroglobulin“ als mögliche Effektmodifikatoren identifiziert werden. In den Ergebnissen zeigt sich jedoch kein Muster im Sinne einer Effektmodifikation und es konnte zudem keine (medizinische) Rationale identifiziert werden. Somit weist keine Subgruppe konsistent eine unterschiedliche Wirksamkeit, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und/oder Verträglichkeit auf. Daher ist nicht von einer Effektmodifikation auszugehen. Entsprechend wird bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht weiter nach Subgruppen differenziert. Subgruppenergebnisse werden ausführlich in den Abschnitten 4.2.5.5 und 4.3.1.3.2 diskutiert.

Für beide Wirksamkeitsendpunkte (OS und PFS nach IRC) liegen statistisch signifikante Vorteile im Vergleich mit der ZVT und ein Effektschätzer zugunsten von G-Clb vor. Die interne Konsistenz ist damit aufgrund der ähnlichen Effekte in verschiedenen vordefinierten Subgruppen sowie der ähnlichen Ergebnisse der relevanten Wirksamkeitsendpunkte gegeben.

Effekte der Studienzentren („*Keines der Studienzentren soll die Gesamtergebnisse dominieren, weder hinsichtlich der Anzahl der Patienten noch hinsichtlich der Effektgröße*“)

An CLL11 waren viele kleine Zentren beteiligt: 189 Zentren, von denen nur 1 Zentrum mehr als neun Patienten rekrutierte. Sind die Patientenzahlen pro Zentrum und Studienarm derart niedrig, dann sollten diese für die Analyse gepoolt werden, um die Varianz nicht übermäßig zu vergrößern. In CLL11 wurden deshalb alle Zentren zu vordefinierten übergeordneten regionalen Einheiten gepoolt. Somit ergaben sich die folgenden regionalen Einheiten: Westeuropa, Nordamerika, Asien-Pazifik und Andere.

Hypothesen-Plausibilität („*Die getestete Hypothese ist plausibel*“)

CLL11 ist eine aktiv kontrollierte Studie mit einer Überlegenheitshypothese zum bisherigen Therapiestandard (zum Zeitpunkt des Studienbeginns). Die Umsetzung in einer Überlegenheitsstudie gegenüber der Standardbehandlung ist hinsichtlich der Wirksamkeit des neuen Arzneimittels maximal fordernd. Damit ist auch die statistische Umsetzung der medizinischen Hypothese korrekt und plausibel.

Fazit

Die vorliegende Studie CLL11 erfüllt die Anforderungen der CPMP-Guidance Points to Consider für Einreichungen mit einer pivotalen Studie in einer Indikation, in der bereits sehr wirksame Basistherapien vorhanden sind. Die Ergebnissicherheit von CLL11, bei der es sich um eine unverblindete Studie handelt, ist damit hinreichend für die Kategorie „Beleg“.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 0 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Der Zusatznutzen von G-Clb im Vergleich zu R-Clb wird auf Basis der randomisierten, multizentrischen, offenen, aktiv kontrollierten Phase III-Studie CLL11 (BO21004) anhand der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt und bewertet.

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-56: Zusammenfassung der Ergebnisse für CLL11

Endpunktkategorie **Endpunkt**		**Datenschnitt**	**Effektschätzer (G-Clb vs. R-Clb)** **[95 %-KI],** **p-Wert**
Mortalität - Labelpopulation			
OS		10.10.2017	HR 0,72 [0,55; 0,95], p=0,0199
Morbidität - Labelpopulation			
PFS (Bewertung durch IRC)		09.05.2013	HR 0,40 [0,30; 0,53], p< 0,0001
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)			
Verbesserung um MID 10			
Zyklus 4 Tag 1	Appetitlosigkeit	09.05.2013	RR 1,23 [0,82; 1,84], p=0,3188
	Obstipation		RR 1,29 [0,84; 1,99], p=0,2427
	Diarrhö		RR 1,02 [0,59; 1,77], p=0,9334
	Dyspnoe		RR 1,04 [0,74; 1,47], p=0,8134
	Fatigue		RR 1,08 [0,86; 1,34], p=0,5122
	Finanzielle Schwierigkeiten		RR 1,28 [0,72; 2,27], p=0,4051
	Übelkeit und Erbrechen		RR 1,32 [0,75; 2,31], p=0,3385
	Schmerzen		RR 0,88 [0,67; 1,16], p=0,3711
	Schlaflosigkeit		RR 1,19 [0,85; 1,66], p=0,3119
Follow-up Monat 3	Appetitlosigkeit	09.05.2013	RR 1,35 [0,92; 1,96], p=0,1233
	Obstipation		RR 0,76 [0,51; 1,12], p=0,1617
	Diarrhö		RR 0,88 [0,53; 1,46], p=0,6309
	Dyspnoe		RR 0,86 [0,64; 1,17], p=0,3489
	Fatigue		RR 1,07 [0,87; 1,31], p=0,5375
	Finanzielle Schwierigkeiten		RR 1,28 [0,71; 2,31], p=0,4201
	Übelkeit und Erbrechen		RR 1,56 [0,89; 2,76], p=0,1231
	Schmerzen		RR 1,23 [0,92; 1,64], p=0,1690
	Schlaflosigkeit		RR 1,12 [0,79; 1,58], p=0,5235

Verschlechterung um MID 10			
Zyklus 4 Tag 1	Appetitlosigkeit	09.05.2013	RR 0,85 [0,50; 1,42], p=0,5314
	Obstipation		RR 1,06 [0,69; 1,62], p=0,8075
	Diarrhö		RR 0,98 [0,60; 1,60], p=0,9334
	Dyspnoe		RR 0,61 [0,32; 1,15], p=0,1244
	Fatigue		RR 0,88 [0,62; 1,24], p=0,4598
	Finanzielle Schwierigkeiten		RR 0,63 [0,35; 1,12], p=0,1120
	Übelkeit und Erbrechen		RR 1,22 [0,77; 1,95], p=0,4003
	Schmerzen		RR 0,91 [0,60; 1,39], p=0,6758
	Schlaflosigkeit		RR 0,86 [0,56; 1,32], p=0,4913
Follow-up Monat 3	Appetitlosigkeit	09.05.2013	RR 0,80 [0,46; 1,38], p=0,4158
	Obstipation		RR 0,88 [0,55; 1,39], p=0,5807
	Diarrhö		RR 1,34 [0,78; 2,29], p=0,2914
	Dyspnoe		RR 0,90 [0,56; 1,43], p=0,6471
	Fatigue		RR 1,09 [0,78; 1,50], p=0,6202
	Finanzielle Schwierigkeiten		RR 1,02 [0,61; 1,71], p=0,9336
	Übelkeit und Erbrechen		RR 1,00 [0,54; 1,85], p=0,9936
	Schmerzen		RR 0,89 [0,64; 1,26], p=0,5181
	Schlaflosigkeit		RR 0,90 [0,59; 1,36], p=0,6136
Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Labelpopulation			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)			
Verbesserung um MID 10			
Zyklus 4 Tag 1	Gesamtlebensqualität	09.05.2013	RR 0,99 [0,77; 1,28], p=0,9357
	Kognitive Funktionsfähigkeit		RR 1,05 [0,74; 1,47], p=0,7952
	Emotionale Funktionsfähigkeit		RR 1,01 [0,75; 1,34], p=0,9699
	Körperliche Funktionsfähigkeit		RR 1,55 [1,12; 2,13], p=0,0081

	Rollenfunktionsfähigkeit		RR 1,08 [0,81; 1,44], p=0,5858
	Soziale Funktionsfähigkeit		RR 0,73 [0,53; 1,02], p=0,0671
Follow-up Monat 3	Gesamtlebensqualität	09.05.2013	RR 1,08 [0,85; 1,37], p=0,5428
	Kognitive Funktionsfähigkeit		RR 1,02 [0,74; 1,42], p=0,8863
	Emotionale Funktionsfähigkeit		RR 1,01 [0,74; 1,37], p=0,9723
	Körperliche Funktionsfähigkeit		RR 1,13 [0,83; 1,52], p=0,4433
	Rollenfunktionsfähigkeit		RR 1,34 [0,99; 1,81], p=0,0540
	Soziale Funktionsfähigkeit		RR 0,90 [0,64; 1,25], p=0,5143
Verschlechterung um MID 10			
Zyklus 4 Tag 1	Gesamtlebensqualität	09.05.2013	RR 0,74 [0,50; 1,11], p=0,1477
	Kognitive Funktionsfähigkeit		RR 0,94 [0,66; 1,35], p=0,7445
	Emotionale Funktionsfähigkeit		RR 0,76 [0,44; 1,32], p=0,3286
	Körperliche Funktionsfähigkeit		RR 0,82 [0,53; 1,25], p=0,3535
	Rollenfunktionsfähigkeit		RR 0,96 [0,67; 1,37], p=0,8095
	Soziale Funktionsfähigkeit		RR 0,85 [0,59; 1,24], p=0,3987
Follow-up Monat 3	Gesamtlebensqualität	09.05.2013	RR 0,81 [0,55; 1,21], p=0,3084
	Kognitive Funktionsfähigkeit		RR 0,78 [0,56; 1,09], p=0,1468
	Emotionale Funktionsfähigkeit		RR 1,13 [0,71; 1,81], p=0,6088
	Körperliche Funktionsfähigkeit		RR 0,92 [0,61; 1,40], p=0,7082
	Rollenfunktionsfähigkeit		RR 1,28 [0,90; 1,83], p=0,1727
	Soziale Funktionsfähigkeit		RR 0,69 [0,48; 0,98], p=0,0409
Verträglichkeit			
UE		10.10.2017	RR 1,04 [1,00; 1,09], p=0,0784
SUE			RR 1,16 [0,96; 1,39], p=0,1196
Behandlungsabbruch wegen UE			RR 1,36 [0,97; 1,91], p=0,0751

Nicht schwere UE (Grad 1 und 2)		RR 0,72 [0,56; 0,94], p=0,0141
Schwere UE (Grad ≥ 3)		RR 1,21 [1,08; 1,35], p=0,0011
UE Grad 1		RR 0,70 [0,43; 1,15], p=0,1605
UE Grad 2		RR 0,73 [0,53; 1,03], p=0,0719
UE Grad 3		RR 1,07 [0,87; 1,32], p=0,5249
UE Grad 4		RR 1,78 [1,32; 2,41], p=0,0002
UE Grad 5		RR 0,71 [0,42; 1,19], p=0,1922
Clb: Chlorambucil; EORTC QLQ-C30 The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; G-Clb: Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil; IRC: Unabhängiges Bewertungsgremium; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important difference; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; R: Rituximab; R-Clb: Rituximab in Kombination mit Chlorambucil; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (65)		

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (10.10.2017) lagen in der Labelpopulation im G-Clb-Arm 93 (36,3%) Todesfälle und im R-Clb-Arm 118 (48,8 %) Todesfälle vor. Für OS zeigt G-Clb in der CLL11 eine statistisch signifikante Überlegenheit im Vergleich zu R-Clb und reduziert das Sterberisiko gegenüber R-Clb um 28 %. (HR 0,72; 95 %-KI [0,55; 0,95], p= 0,0199). Das mediane Überleben im R-Clb-Arm beträgt 69,7 Monate, im G-Clb-Arm wurde es nicht erreicht.

Fazit

Durch den statistisch signifikanten Vorteil von G-Clb im Gesamtüberleben ergibt sich ein **geringer Zusatznutzen** von G-Clb gegenüber R-Clb.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS) (Bewertung durch IRC)

Der G-BA hat den Endpunkt PFS in der Indikation iNHL bereits in anderen Verfahren in der Bewertung berücksichtigt (8, 9). G-Clb vermindert das Risiko für ein PFS-Ereignis (Bewertung durch IRC) im Vergleich zu R-Clb signifikant um 60 % (HR 0,40; 95 %-KI [0,30; 0,53], p< 0,0001; Datenschnitt 09.05.2013, Labelpopulation). Der Vorteil im medianen PFS zugunsten von G-Clb lag bei 12,2 Monaten (G-Clb-Arm: 27,2 Monate; 95 %-KI [24,4; 33,0]; R-Clb-Arm: 15,0 Monate; 95 %-KI [14,2; 17,2]).

Fazit

G-Clb reduziert im Vergleich zu R-Clb signifikant das Risiko für ein PFS-Ereignis. Hieraus ergibt sich ein **erheblicher Zusatznutzen**.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)

In den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich bei Verwendung der validierten und akzeptierten MID von 10 ein ausgewogenes Bild zwischen den Behandlungsarmen. Weder bei Müdigkeit, Schmerz oder Übelkeit/Erbrechen noch bei Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Darmträgheit, Diarrhö oder finanziellen Schwierigkeiten gab es zu den relevanten Zeitpunkten Zyklus 4 Tag 1 oder Follow-up Monat 3 statistisch signifikante Verbesserungen oder Verschlechterungen durch G-Clb im Vergleich zu R-Clb (Datenschnitt 09.05.2013, Labelpopulation).

Fazit

Das ausgewogene Bild in den Ergebnissen zur Symptomatik entspricht **keinem Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)

Bei Patienten mit indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen, wie der CLL, wird die Lebensqualität eher durch die Therapie als durch die Krankheit selbst negativ beeinflusst. Therapieziel ist daher der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf hohem Niveau durch nachhaltig wirksame Therapien.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) war hinsichtlich der Körperlichen Funktionsfähigkeit zum Erhebungszeitpunkt Zyklus 4 Tag 1 im G-Clb-Arm signifikant besser (MID=10) (RR 1,55; 95 %-KI [1,12; 2,13], p= 0,0081). Zum Erhebungszeitpunkt Follow-up Monat 3 lag diese Verbesserung nicht mehr vor. Zu diesem späteren Erhebungszeitpunkt hatte sich die Soziale Funktionsfähigkeit unter G-Clb im Vergleich zu R-Clb signifikant weniger verschlechtert (MID=10) (RR 0,69; 95 %-KI [0,48; 0,98], p= 0,0409). Für alle weiteren Skalen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. (Datenschnitt 09.05.2013, Labelpopulation).

Fazit

Die Ergebnisse sind insgesamt ausgewogen und bleiben trotz höheren Alters der Patienten, bekannter Begleiterkrankungen und Therapienebenwirkungen auf hohem Niveau erhalten. Die signifikant stärker wirksame Therapie mit G-Clb führt nicht zu einer vom Patienten wahrgenommenen dauerhaften Beeinträchtigung im täglichen Leben im Vergleich mit R-Clb. Dies entspricht **keinem Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

In der CLL11 hat sich die Therapie mit G-Clb im Vergleich zu R-Clb insgesamt nicht als nachteilig erwiesen, auch wenn in einigen Endpunkten der generellen und spezifischen Verträglichkeit signifikante Unterschiede zu Ungunsten von G-Clb vorliegen:

Die erhöhten Inzidenzen der schweren UE (generelle Verträglichkeit: UE Grad ≥ 3, UE Grad 4) sind bei genauer Analyse direkte Folge der stärkeren therapeutischen Wirksamkeit von G-Clb und als solche im Kontext des größeren Therapienutzens unvermeidbar: qualitativ lässt sich dieser signifikante Unterschied auf das Auftreten von hämatotoxischen UE, IRR und Fällen von TLS zurückführen (s.u. spezifische Verträglichkeit). Keine Unterschiede und somit keine Nachteile finden sich in den patientenrelevanten Endpunkten SUE, Grad 5 UE und Therapieabbruch aufgrund von UE.

Die AESI TLS (SOC: „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) und IRR (SOC: „Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“) stellen kaum vermeidbare, jedoch erwartbare und klinisch kontrollierbare Begleitreaktionen einer hocheffektiven Therapie mit Obinutuzumab dar. Diese zu Therapiebeginn vermehrt beobachteten UE der spezifischen Verträglichkeit sind aufgrund der langjährigen Erfahrung mit Obinutuzumab bekannt, in der Regel gut behandelbar und klingen rasch ab. Hämatotoxische Effekte der Leukämietherapie sind ebenfalls nicht unerwartet. Für den Verträglichkeitsendpunkt Thrombozytopenien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von G- Clb. Dieser ging nicht mit Nachteilen von G-Clb bei patientenrelevanten hämorrhagischen UE, der SUE-Inzidenz oder der Therapieabbruchrate aufgrund von UE bei Patienten in Behandlung mit G-Clb einher. Thrombozytopenien sind in der Routineversorgung gut diagnostizierbar, therapierbar und reversibel. In der medizinischen Gesamtbetrachtung hatten die Thrombozytopenien unter G-Clb keinen negativen Einfluss auf die komparative Nutzen-Risikoanalyse.

Unter Berücksichtigung der Überlegenheit von G-Clb im OS und PFS sowie der erläuterten medizinischen Einordnung der Verträglichkeitsendpunkte sind die Inzidenzen der genannten therapieassoziierten UE insgesamt nicht nachteilig.

Subgruppenanalysen

Im Rahmen der Subgruppenanalysen wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Zusammenfassung

G-Clb ist R-Clb im OS statistisch signifikant überlegen bei einer auf 6 Zyklen begrenzten Therapiedauer. G-Clb reduziert im Vergleich zu R-Clb signifikant das Risiko für ein PFS-Ereignis. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ausgewogen und bleibt bei höherer Wirksamkeit und den damit verbundenen UE auf hohem Niveau erhalten.

In der Gesamtschau ergibt sich ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von G-Clb gegenüber der ZVT R-Clb.

In den Subgruppenanalysen zeigten sich keine Effektmodifikationen. Alle Patienten der Zielpopulation profitieren gleichermaßen von G-Clb. Die Labelpopulation entspricht dem deutschen Versorgungskontext.

Der Stellenwert von G-Clb in der Therapie von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis

von Fludarabin nicht geeignet sind, wird durch die aktuelle S3-Leitlinie, die DGHO-Leitlinie sowie die NCCN-Leitlinie bestätigt (3, 4, 10).

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 0 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind.	Gering

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche. Fachinformation Gazyvaro® 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand Januar 2021. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/020264 [aufgerufen am: 03.03.2021].
2. G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 20. November 2020 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 24.02.2021 B1 in Kraft getreten am 25. Februar 2021. URL: https://www.g-ba.de/richtlinien/42/ [aufgerufen am: 05.03.2021].
3. DGHO, Wendtner CM, Dreger P, Eichhorst BF, Gregor M, Greil R et al. Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL): Stand September 2020. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html [aufgerufen am: 05.03.2021].
4. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH), AWMF. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL): Stand 31.03.2018. URL: https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/018-032OL.html [aufgerufen am: 05.03.2021].
5. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4171/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_BAnz.pdf [aufgerufen am: 16.06.2020].
6. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6362/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_TrG.pdf [aufgerufen am: 16.06.2020].
7. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 848: Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Version 2.0. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3412/2019-09-01_Ibrutinib_Nutzenbewertung-IQWiG-2_D-488.pdf [aufgerufen am: 16.06.2020].
8. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Idelalisib: Stand 19.03.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3157/2015-03-19_AM-RL-XII_Idelalisib_2014-10-01-D-135_TrG.pdf [aufgerufen am: 11.03.2021].

9. Gilead Sciences GmbH. Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a SGB V zum Wirkstoff Idelalisib, Modul 4A, CLL: Stand 22.09.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-669/2014-09-22_Modul4A_Idelalisib.pdf [aufgerufen am: 11.03.2021].
10. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: Version 3.2021 - March 11, 2021. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf [aufgerufen am: 22.04.2021].
11. Roche, Genentech, in collaboration with the German CLL Study Group. BO21004/CLL11 Stage 2 (GClb vs. RClb) - Primary Clinical Study Report - An open-label, multi-center, three arm randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil (GClb), rituximab + chlorambucil (RClb) or chlorambucil (Clb) alone in previously untreated CLL patients with comorbidities − Report Number 1056550 − December, 2013; 2013.
12. Roche. Final Clinical Study Report Study BO21004, (CLL11) An open-label, multicenter, three-arm randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil (GClb), rituximab + chlorambucil (RClb), or chlorambucil (Clb) alone in previously untreated CLL patients with comorbidities. Report No. 1080887, February 2018.; 2018.
13. BMG. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html#Seitenanfang [aufgerufen am: 05.03.2021].
14. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA; 94(4):451–5, 2006.
15. IQWiG. Allgemeine Methoden: Version 6.0 vom 05.11.2020. URL: https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html [aufgerufen am: 19.02.2021].
16. IQWiG. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report, Version 1.1. URL: https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_version_1-1_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf?rev=117386 [aufgerufen am: 11.03.2021].
17. CHMP. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: EMA/CHMP/205/95 Rev.5. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [aufgerufen am: 05.03.2021].
18. FDA, U.S. Department of Health and Human Services (HHS). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry. URL: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf [aufgerufen am: 08.04.2019].

19. Driscoll JJ, Rixe O. Overall survival: still the gold standard: why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. Cancer journal; 15(5):401–5, 2009. doi: 10.1097/PPO.0b013e3181bdc2e0.
20. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. The oncologist; 13 Suppl 2:19–21, 2008. doi: 10.1634/theoncologist.13-S2-19.
21. Berg P, Book K, Dinkel A, Henrich G, Marten-Mittag B, Mertens D et al. Progredienzangst bei chronischen Erkrankungen. Psychother Psychosom Med Psychol; 61(1):32–7, 2011. doi: 10.1055/s-0030-1267927.
22. Herschbach P, Dankert A, Duran-Atzinger G, Waadt S, Engst-Hastreiter U, Keller M et al. Diagnostik von Progredienzangst - Entwicklung eines Fragebogens zur Erfassung von Progredienzangst bei Patienten mit Krebserkrankungen, Diabetes mellitus und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in der Rehabilitation. URL: http://forschung.deutsche-rentenversicherung.de/ForschPortalWeb/reha-Doc.pdf?rehaid=82EF8B8F899B55CEC1256E6A003B729D [aufgerufen am: 09.04.2019].
23. Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression: in: U. Goerling (ed.), Psycho-Oncology, Recent Results in Cancer Research 197, Springer-Verlag Berlin Heidelberg. (Bd. 197); 2014.
24. Hesse M, Heydweiller K, Mücke M, Cuhls H, Radbruch L. Angst bei fortschreitenden Erkrankungen. Deutsche medizinische Wochenschrift; 141(17):1229–34, 2016. doi: 10.1055/s-0042-108680.
25. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. Journal of the National Cancer Institute; 85(5):365–76, 1993. doi: 10.1093/jnci/85.5.365.
26. Determann MM, Kollenbaum V-E, Henne-Bruns D. Der Nutzen des Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität EORTC-QLQ-C30 für die psychoonkologische Outcomeforschung: Der Nutzen des Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität EORTC-QLQ-C30 für die psychoonkologische Outcomeforschung. Zentralbl Chir; 129(1):14–7, 2004. doi: 10.1055/s-2004-44873.
27. Bjordal K, Graeff A de, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. Eur J Cancer; 36(14):1796–807, 2000.
28. Else M, Smith AG, Cocks K, Richards SJ, Crofts S, Wade R et al. Patients' experience of chronic lymphocytic leukaemia: baseline health-related quality of life results from the LRF CLL4 trial. British journal of haematology; 143(5):690–7, 2008. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07407.x.
29. Holtzer-Goor KM, Schaafsma MR, Joosten P, Posthuma EFM, Wittebol S, Huijgens PC et al. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands:

results of a longitudinal multicentre study. Qual Life Res; 24(12):2895–906, 2015. doi: 10.1007/s11136-015-1039-y.

30. IQWiG. IQWiG-Berichte - Nr. 527: Osimertinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1904/2017-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Osimertinib-D-282.pdf [aufgerufen am: 17.07.2019].
31. G-BA. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff Venetoclax. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1760/2017-01-01_Nutzenbewertung-G-BA_Venetoclax-2017-01-01-D-266.pdf [aufgerufen am: 17.07.2019].
32. G-BA. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff Ibrutinib. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-696/2015-02-02_Nutzenbewertung-G-BA_Ibrutinib_CLL.pdf [aufgerufen am: 17.07.2019].
33. Janssen-Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ibrutinib (IMBRUVICA®): Modul 4A. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1701/2016-09-22_Modul%204A_Ibrutinib.pdf [aufgerufen am: 23.05.2017].
34. Cramer P, Fraser G, Santucci-Silva R, Grosicki S, Dilhuydy M-S, Janssens A et al. Improvement of fatigue, physical functioning, and well-being among patients with severe impairment at baseline receiving ibrutinib in combination with bendamustine and rituximab for relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma in the HELIOS study. Leuk Lymphoma; 59(9):2075–84, 2018. doi: 10.1080/10428194.2017.1416364.
35. ICH Expert Working Group. Integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2): Current Step 4 version, dated 9 November 2016. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf [aufgerufen am: 05.03.2021].
36. EMA. ICH Topic E 7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics: (CPMP/ICH/379/95). URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-7-studies-support-special-populations-geriatrics-step-5_en.pdf [aufgerufen am: 05.03.2021].
37. FDA. Guidance for Industry: E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics Questions and Answers. URL: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e7-studies-support-special-populations-geriatrics-questions-and-answers [aufgerufen am: 05.03.2021].
38. EMA. ICH Topic E 9 Statistical Principles for Clinical Trials: (CPMP/ICH/363/96). URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf [aufgerufen am: 05.03.2021].
39. Strati P, Chaffee KG, Achenbach SJ, Slager SL, Leung N, Call TG et al. Renal insufficiency is an independent prognostic factor in patients with chronic lymphocytic leukemia. Haematologica; 102(1):e22-e25, 2017. doi: 10.3324/haematol.2016.150706.

40. TEVA GmbH. Fachinformation Fludarabinphosphat-GRY® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung: Stand Mai 2016. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/010389 [aufgerufen am: 05.03.2021].
41. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst BF, Wendtner CM et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med; 370(12):1101–10, 2014. doi: 10.1056/NEJMoa1313984.
42. Ladyzynski P, Molik M, Foltynski P. A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. CANCER TREATMENT REVIEWS; 41(2):77–93, 2015. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.11.004.
43. Lee HZ, Miller BW, Kwitkowski VE, Ricci S, DelValle P, Saber H et al. U.S. Food and drug administration approval: Obinutuzumab in combination with chlorambucil for the treatment of previously untreated chronic lymphocytic leukemia. Clin Cancer Res; 20(15):3902–7, 2014. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0516.
44. Lepretre S, Dartigeas C, Feugier P, Marty M, Salles GA. Systematic review of the recent evidence for the efficacy and safety of chlorambucil in the treatment of B-cell malignancies. Leukemia Lymphoma; 57(4):852–65, 2016. doi: 10.3109/10428194.2015.1085528.
45. Molica S. Progress in the treatment of elderly/unfit chronic lymphocytic leukemia patients: results of the German CLL-11 trial. Expert review of anticancer therapy; 15(1):9–15, 2015. doi: 10.1586/14737140.2015.990442.
46. Nabhan C, Rosen ST. Chronic Lymphocytic Leukemia: A Clinical Review. JAMA - Journal of the American Medical Association; 312(21):2265–76, 2014. doi: 10.1001/jama.2014.14553.
47. Shah A. Obinutuzumab: A Novel Anti-CD20 Monoclonal Antibody for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ANNALS OF PHARMACOTHERAPY; 48(10):1356–61, 2014. doi: 10.1177/1060028014543271.
48. Seiter K, Mamorska-Dyga A. Obinutuzumab treatment in the elderly patient with chronic lymphocytic leukemia. Clinical interventions in aging; 10:951–61, 2015. doi: 10.2147/CIA.S69278.
49. Al-Sawaf O, Bahlo J, Robrecht S, Fischer K, Herling CD, Hoechstetter M et al. Outcome of patients aged 80 years or older treated for chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol; 183(5):727–35, 2018. doi: 10.1111/bjh.15604.
50. ClinicalTrialsGOV. CLL11: A Study of Obinutuzumab (RO5072759 [GA101]) With Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 1a): NCT01010061 / BO21004 (Stage 1a) 2009-012476-28; CLL11. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01010061 [aufgerufen am: 16.02.2021].
51. WHO ICTRP. Estudio Fase III, abierto, multicentrico, aleatorizado, de tres brazos para comparar la eficacia y la seguridad de RO5072759 + clorambucilo (GClb), rituximab + clorambucilo (RClb) o clorambucilo (Clb) en monoterapia en pacientes con comorbilidades y LLC no tratados previamente. An open-label, multi-center, three arm randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil

(GClb), rituximab + chlorambucil (RClb)or chlorambucil (Clb) alone in previously untreated CLL patients with comorbidities: 2009-012476-28; BO21004. URL: http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012476-28-ES. 2009 [aufgerufen am: 16.02.2021].

52. ClinicalTrialsGOV. CLL11: A Study of Obinutuzumab (RO5072759 [GA101]) With Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 2): NCT02053610 / BO21004 (Stage 2) 2009-012476-28; CLL1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02053610 [aufgerufen am: 16.02.2021].
53. ClinicalTrialsGOV. CLL11: A Study of Rituximab With Chlorambucil or Chlorambucil Alone in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 1b): NCT01998880 / BO21004 (Stage 1b) 2009-012476-28; CLL1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998880 [aufgerufen am: 16.02.2021].
54. EU-Clinical Trials Register. An open-label, multi-center, three arm randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil (GClb), rituximab + chlorambucil (RClb)or chlorambucil (Clb) alone: 2009-012476-28 / BO21004. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012476-28 [aufgerufen am: 16.02.2021].
55. WHO ICTRP. CLL11: A Study of RO5072759 With Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: EUCTR2009-012476-28-DE / BO21004 NCT01010061. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012476-28-DE [aufgerufen am: 16.02.2021].
56. WHO ICTRP. An Open-label, Multi-center, Three Arm Randomized Study to Investigate the Safety and Efficacy on Progression-free Survival of RO5072759 + Chlorambucil (GClb) Compared to Rituximab + Chlorambucil (RClb) or Chlorambucil (Clb) Alone in Previously Untreated CLL Patients With Comorbidities: DRKS00003740 / 2009-012476-28 NCT01010061 BO21004 CLL1. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003740 [aufgerufen am: 16.02.2021].
57. WHO ICTRP. CLL11: A Study of Rituximab With Chlorambucil or Chlorambucil Alone in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 1b): NCT01998880 / BO21004 (Stage 1b) 2009-012476-28; CLL1. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01998880 [aufgerufen am: 16.02.2021].
58. WHO ICTRP. CLL11: A Study of Obinutuzumab (RO5072759 [GA101]) With Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 2): NCT02053610 / BO21004 (Stage 2) 2009-012476-28; CLL1. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02053610 [aufgerufen am: 16.02.2021].
59. Roche. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Obinutuzumab (Gazyvaro™); Roche Pharma AG; Modul 4 A; Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind:

Stand: 23.07.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-583/2014-07-28_Modul4A_Obinutuzumab.pdf [aufgerufen am: 19.02.2021].

60. G-BA. Nutzenbewertung Dossierbewertung für Orphan Drugs Obinutuzumab von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Obinutuzumab: Datum der Veröffentlichung: 17. November 2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-584/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf [aufgerufen am: 19.02.2021].
61. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 252 Obinutuzumab – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V: Dossierbewertung Auftrag: G14-08. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-585/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf [aufgerufen am: 19.02.2021].
62. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obinutuzumab: Vom 5. Februar 2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2167/2015-02-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_2014-08-15-D-120_BAnz.pdf [aufgerufen am: 19.02.2021].
63. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Obinutuzumab: Vom 5. Februar 2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3098/2015-02-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_2014-08-15-D-120_TrG.pdf [aufgerufen am: 19.02.2021].
64. G-BA. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Obinutuzumab: Vom 5. Februar 2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3184/2015-02-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_2014-08-15-D-120_ZD.pdf [aufgerufen am: 19.02.2021].
65. Roche. Zusatzanalysen CLL11; 2021.
66. Aspen Pharma. Fachinformation Leukeran® 2 mg Filmtabletten; Stand Februar 2019; 2019.
67. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. Blood; 114(16):3382–91, 2009. doi: 10.1182/blood-2009-02-206185.
68. Goede V, Eichhorst BF, Fischer K, Wendtner CM, Hallek M. Past, present and future role of chlorambucil in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma; 56(6):1585–92, 2015. doi: 10.3109/10428194.2014.963077.
69. Roche. Fachinformation MabThera; Stand Februar 2021. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/002730 [aufgerufen am: 25.03.2021].
70. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition), 2001.

71. EMA, CPMP. Points to consider on application with 1. Meta-analyses; 2. One pivotal study. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-application-1meta-analyses-2one-pivotal-study_en.pdf [aufgerufen am: 16.02.2020].
72. Freeman CL, Dixon M, Houghton R, Kreuzer K-A, Fingerle-Rowson GR, Herling M et al. Role of CD20 expression and other pre-treatment risk factors in the development of infusion-related reactions in patients with CLL treated with obinutuzumab. LEUKEMIA; 30(8):1763–6, 2016. doi: 10.1038/leu.2016.41.
73. Hill BT, Kalaycio M. Profile of obinutuzumab for the treatment of patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia. Onco Targets Ther; 8:2391–7, 2015. doi: 10.2147/OTT.S68770.
74. Rogers KA, Jones J. Obinutuzumab for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Drugs Today (Barc); 50(6):407–19, 2014. doi: 10.1358/dot.2014.50.6.2138702.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-58: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.02.2021	
Zeitsegment	1974 to 2021 February 15	
Suchfilter	Filter für randomisierte Studien nach Wong 2006 (14) - Strategy minimizing difference between sensitivity and specifity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp lymphatic leukemia/	120566
2	exp chronic leukemia/	94043
3	exp chronic lymphatic leukemia/	45764
4	exp B cell leukemia/	6555
5	exp B cell lymphoma/	121432
6	((lymp$ adj leuk$) or (chronic$ adj leuk$) or (chronic$ and lymp$ and leuk$) or lympho-leuk$).mp.	172464
7	(B adj cell$ adj3 leuk$) or ((B adj cell$) and lymp$) or (chronic$ and (B adj cell$) and leuk$).mp.	226745
8	((b adj cll) or CLL).mp.	28113
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	465202
10	exp obinutuzumab/	2469
11	(obinutuzumab or afutuzumab or gazyva or gazyvaro or GA101 or (GA adj "101") or RO5072759 or (RO adj "5072759") or RG7159 or (RG adj "7159") or r7159 or (r adj "7159") or HuMabCD20 or (HuMab adj CD20) or 949142-50-1).mp. or 949142-50-1.rn.	2651
12	10 or 11	2651
13	9 and 12	2306
14	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1901226
15	13 and 14	400
16	remove duplicates from 15	392

Tabelle 4-59: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline

Datenbankname	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.02.2021	
Zeitsegment	1946 to February 15, 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte Studien nach Wong 2006 (14) - Strategy minimizing difference between sensitivity and specifity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Leukemia, Lymphoid/	74962
2	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/	16556
3	exp Leukemia, B-Cell/	17901
4	exp Lymphoma, B-Cell/	49687
5	((lymp$ adj leuk$) or (chronic$ adj leuk$) or (chronic$ and lymp$ and leuk$) or lympho-leuk$).mp.	98134
6	((B adj cell$ adj3 leuk$) or ((B adj cell$) and lymp$) or (chronic$ and (B adj cell$) and leuk$)).mp.	167852
7	((b adj cll) or CLL).mp.	15644
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	259646
9	(obinutuzumab or afutuzumab or gazyva or gazyvaro or GA101 or (GA adj "101") or RO5072759 or (RO adj "5072759") or RG7159 or (RG adj "7159") or r7159 or (r adj "7159") or HuMabCD20 or (HuMab adj CD20) or 949142-50-1).mp.	613
10	8 and 9	451
11	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	950632
12	10 and 11	66
13	remove duplicates from 12	64

Tabelle 4-60: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Register of Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.02.2021	
Zeitsegment	January 2021	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Leukemia, Lymphoid/	1918
2	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/	495
3	exp Leukemia, B-Cell/	504
4	exp Lymphoma, B-Cell/	685
5	((lymp$ adj leuk$) or (chronic$ adj leuk$) or (chronic$ and lymp$ and leuk$) or lympholeuk$).mp.	7361
6	((B adj cell$ adj3 leuk$) or ((B adj cell$) and lymp$) or (chronic$ and (B adj cell$) and leuk$)).mp.	5477
7	((b adj cll) or CLL).mp.	1529
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	11802
9	(obinutuzumab or afutuzumab or gazyva or gazyvaro or GA101 or (GA adj "101") or RO5072759 or (RO adj "5072759") or RG7159 or (RG adj "7159") or r7159 or (r adj "7159") or HuMabCD20 or (HuMab adj CD20) or 949142-50-1).mp.	391
10	8 and 9	274
11	remove duplicates from 10	271

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-61: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ClinicalTrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov; Advanced Search (Other terms)
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Link	https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=obinutuzumab+OR+Gazyva+OR+Gazyvaro+OR+afutuzumab+OR+GA101+OR+GA-101+OR+%22GA+101%22+OR+RO5072759+OR+RO-5072759+OR+%22RO+5072759%22+OR+RG7159+OR+RG-7159+OR+%22RG+7159%22+OR+r7159+OR+r-7159+OR+%22r+7159%22+OR+HuMabCD20+OR+%22HuMab+CD20%22+OR+949142-50-1&type=&rslt=&age_v=&gndr=&intr=&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&rsub=&strd_s=&strd_e=&prcd_s=&prcd_e=&sfpd_s=&sfpd_e=&rfpd_s=&rfpd_e=&lupd_s=&lupd_e=&sort=
Suchstrategie	obinutuzumab OR Gazyva OR Gazyvaro OR afutuzumab OR GA101 OR GA-101 OR "GA 101" OR RO5072759 OR RO-5072759 OR "RO 5072759" OR RG7159 OR RG-7159 OR "RG 7159" OR r7159 OR r-7159 OR "r 7159" OR HuMabCD20 OR "HuMab CD20" OR 949142-50-1
Datum der Suche	16.02.2021
Treffer	178

Tabelle 4-62: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU Clinical Trials Register

Studienregister	EU-CTR; Basic Search
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=obinutuzumab+OR+Gazyva+OR+Gazyvaro+OR+afutuzumab+OR+GA101+OR+GA-101+OR+%22GA+101%22+OR+RO5072759+OR+RO-5072759+OR+%22RO+5072759%22+OR+RG7159+OR+RG-7159+OR+%22RG+7159%22+OR+r7159+OR+r-7159+OR+%22r+7159%22+OR+HuMabCD20+OR+%22HuMab+CD20%22+OR+949142-50-1
Suchstrategie	obinutuzumab OR Gazyva OR Gazyvaro OR afutuzumab OR GA101 OR GA-101 OR "GA 101" OR RO5072759 OR RO-5072759 OR "RO 5072759" OR RG7159 OR RG-7159 OR "RG 7159" OR r7159 OR r-7159 OR "r 7159" OR HuMabCD20 OR "HuMab CD20" OR 949142-50-1
Datum der Suche	16.02.2021
Treffer	83

Tabelle 4-63: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in International Clinical Trials Registry Platform (WHO)

Studienregister	WHO ICTRP; Basic Search
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Suchstrategie	obinutuzumab OR Gazyva OR Gazyvaro OR afutuzumab OR GA101 OR GA-101 OR "GA 101" OR RO5072759 OR RO-5072759 OR "RO 5072759" OR RG7159 OR RG-7159 OR "RG 7159" OR r7159 OR r-7159 OR "r 7159" OR HuMabCD20 OR "HuMab CD20" OR 949142-50-1
Datum der Suche	16.02.2021
Treffer	266

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Autor	Jahr	Ausschlussgrund	Begründung	Quelle
1	Freeman	2016	A6	Studien ungeeigneter Evidenzklasse	(72)
2	Hill	2015	A6	Studien ungeeigneter Evidenzklasse	(73)
3	Rogers	2014	A6	Studien ungeeigneter Evidenzklasse	(74)

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
1.	ClinicalTrialsGOV 2014. GAUSS: A Study of Obinutuzumab (RO5072759) in Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT00576758. Studiennummer des Sponsors: BO21003. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00576758, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
2.	ClinicalTrialsGOV 2016. A Dose-Escalating Study of Obinutuzumab in Patients With B-lymphocyte Antigen (CD20+) Malignant Disease (GAUGUIN): NCT00517530 / 2007-001103-37. Studiennummer des Sponsors: BO20999. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00517530, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
3.	ClinicalTrialsGOV 2016. A Study of Obinutuzumab in Combination With Chemotherapy in Participants With CD20+ B-Cell Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT00825149 / 2008-001643-19. Studiennummer des Sponsors: BO21000. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00825149, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
4.	ClinicalTrialsGOV 2016. A Study of Obinutuzumab in Chinese Participants With CD20+ Malignant Disease: NCT01680991. Studiennummer des Sponsors: YP25623. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01680991, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
5.	ClinicalTrialsGOV 2017. A Study Comparing Obinutuzumab (RO5072759; GA101) 1000 Milligram (mg) Versus 2000 mg in Participants With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (GAGE): NCT01414205. Studiennummer des Sponsors: GAO4768g GO25677. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01414205, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
6.	ClinicalTrialsGOV 2017. A Study of Obinutuzumab (GA101; RO5072759) in Combination With Chemotherapy in Participants With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (GALTON): NCT01300247. Studiennummer des Sponsors: GAO4779g GO01298. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01300247, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
7.	ClinicalTrialsGOV 2017. An Expanded Access, Open-Label Study of Obinutuzumab (GA101) Plus Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT01868893. Studiennummer des Sponsors: ML28979. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868893, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
8.	ClinicalTrialsGOV 2017. Phase II Randomized Trial Comparing GA101 and Rituximab in Untreated Low Tumor Burden Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT01889797. Studiennummer des Sponsors: PrE0401 BO25454. PrECOG, LLC. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889797, abgerufen am: 16.02.2021.	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
9.	ClinicalTrialsGOV 2017. Phase II Study About Combination CHOP-21, Obinutuzumab and Ibrutinib in Untreated Young High Risk DLBCL Patients: NCT02670317 / 2015-005273-20. Studiennummer des Sponsors: FIL-GALILEO. Fondazione Italiana Linfomi ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02670317, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
10.	ClinicalTrialsGOV 2017. Single Agent Obinutuzumab in Relapsed/Refractory Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD): NCT03086395. Studiennummer des Sponsors: CASE8Z15. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03086395, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
11.	ClinicalTrialsGOV 2018. A Study of Atezolizumab in Combination With an Immunotherapy Agent Investigated With or Without Anti-Cd20 Therapy in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma: NCT03369964 / 2017-002587-41. Studiennummer des Sponsors: GO40150. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03369964, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
12.	ClinicalTrialsGOV 2018. A Study of Obinutuzumab [RO5072759 (GA101)] in Combination With CHOP Chemotherapy in Patients With Previously Untreated Advanced Diffuse Large B-Cell Lymphoma (GATHER): NCT01414855. Studiennummer des Sponsors: GAO4915g. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01414855, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
13.	ClinicalTrialsGOV 2018. A Study of Obinutuzumab (RO5072759) Induction in Patients With Relapsed/ Refractory Waldenström Macroglobulinemia, OBI-1: NCT03679455. Studiennummer des Sponsors: ML39235. Polish Myeloma Consortium (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03679455, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
14.	ClinicalTrialsGOV 2018. Bendamustine, Obinutuzumab, and Dexamethasone in Older Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma: NCT02420210. Studiennummer des Sponsors: IRB14-1120 NCI-2015-00355 P30CA014599. University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420210, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
15.	ClinicalTrialsGOV 2018. CLLR3: Bendamustine + GA101 (BG) in Relapsed or Refractory CLL Followed by GA101 Maintenance for Responding Patients: NCT02320383. Studiennummer des Sponsors: CLLR3. Munich Municipal Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02320383, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
16.	ClinicalTrialsGOV 2018. Duvelisib With Obinutuzumab in Patients With CLL/SLL Previously Treated With a BTKi (SYNCHRONY): NCT02292225. Studiennummer des Sponsors: IPI-145-18. Verastem, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292225, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
17.	ClinicalTrialsGOV 2018. Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Obinutuzumab Compared to Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT01980875 / 2013-004551-20. Studiennummer des Sponsors: GS-US-312-0118. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980875, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
18.	ClinicalTrialsGOV 2018. Efficacy and Safety of Obinutuzumab Preemptive Treatment at the Time of the Molecular Relapse After First Line Immunochemotherapy With Autologous Stem Cell: NCT03229382 / 2015-005439-41. Studiennummer des Sponsors: ML29157. Polish Lymphoma Research Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229382, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
19.	ClinicalTrialsGOV 2018. GA In NEwly Diagnosed Diffuse Large B Cell Lymphoma: NCT01659099. Studiennummer des Sponsors: GAINED. The Lymphoma Academic Research Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659099, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
20.	ClinicalTrialsGOV 2018. Lenalidomide and Obinutuzumab for Previously Untreated	A2

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	CLL: NCT02371590. Studiennummer des Sponsors: 150342/161104. University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02371590, abgerufen am: 16.02.2021.	
21.	ClinicalTrialsGOV 2018. Optimizing HBV Management During Anti-CD20 Antibodies: NCT03155984. Studiennummer des Sponsors: UW15-384. The University of Hong Kong (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155984, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
22.	ClinicalTrialsGOV 2019. A Prospective Cohort of Obinutuzumab and Chlorambucil (GC) Chemotherapy for the Treatment of Elderly Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Including Next- Generation Sequencing (NGS)-Based Assessment: NCT04059081. Studiennummer des Sponsors: ML40990. Deok-Hwan Yang (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04059081, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
23.	ClinicalTrialsGOV 2019. A Safety and Efficacy Study of Obinutuzumab Alone or in Combination With Chemotherapy in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT01905943 / 2013-000087-29. Studiennummer des Sponsors: MO28543. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01905943, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
24.	ClinicalTrialsGOV 2019. A Study of Duvelisib in Combination With Rituximab or Obinutuzumab in Subjects With Previously Untreated CD20+ Follicular Lymphoma (CONTEMPO): NCT02391545. Studiennummer des Sponsors: IPI-145-19. Verastem, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02391545, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
25.	ClinicalTrialsGOV 2019. A Study of Escalating Doses of DCDS0780A in Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT02453087. Studiennummer des Sponsors: GO29687. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453087, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
26.	ClinicalTrialsGOV 2019. A Study of Obinutuzumab in Combination With CHOP Chemotherapy Versus Rituximab With CHOP in Participants With CD20-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma (GOYA): NCT01287741 / 2010-024194-39. Studiennummer des Sponsors: BO21005. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01287741, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
27.	ClinicalTrialsGOV 2019. Acalabrutinib in Combination With Anti-CD20 and Venetoclax in Relapsed/Refractory or Untreated CLL/SLL/PLL: NCT02296918. Studiennummer des Sponsors: ACE-CL-003. Acerta Pharma BV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296918, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
28.	ClinicalTrialsGOV 2019. Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT02427451. Studiennummer des Sponsors: OSU-14266 NCI-2015-00252. Kerry Rogers (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427451, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
29.	ClinicalTrialsGOV 2019. Combination of PCI-32765 With Obinutuzumab in Untreated Follicular Lymphoma: NCT02689869 / 2014-005164-15. Ludwig-Maximilians - University of Munich (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689869, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
30.	ClinicalTrialsGOV 2019. Elevate CLL TN: Study of Obinutuzumab + Chlorambucil, Acalabrutinib (ACP-196) + Obinutuzumab, and Acalabrutinib in Subjects With Previously Untreated CLL: NCT02475681. Studiennummer des Sponsors: ACE-CL-007. Acerta Pharma BV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475681, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
31.	ClinicalTrialsGOV 2019. First Line Therapy of Advanced Stage Follicular Lymphoma in Patients Not Eligible for Standard Immunochemotherapy: NCT03492775 / 2016-000755-	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	27. Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492775, abgerufen am: 16.02.2021.	
32.	ClinicalTrialsGOV 2019. Obinutuzumab, High Dose Methylprednisolone (HDMP), and Lenalidomide for the Treatment of Patients With Richter's Syndrome: NCT03113695. Studiennummer des Sponsors: 161265. University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03113695, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
33.	ClinicalTrialsGOV 2019. Obinutuzumab and Lenalidomide in Treating Patients With Previously Untreated Stage II-IV Grade 1-3a Follicular Lymphoma: NCT02871219. Studiennummer des Sponsors: 2015-0464 NCI-2016-01506 P30CA016672. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02871219, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
34.	ClinicalTrialsGOV 2019. Obinutuzumab Containing Conditioning Regimen for Patients With Poor Risk CLL or Richter's Transformation Requiring Allogeneic Stem Cell Transplantation: NCT03153514 / 2015-000568-32. Studiennummer des Sponsors: CLLTX1 ML29747. German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03153514, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
35.	ClinicalTrialsGOV 2019. Obinutuzumab in Combination With GDP Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma: NCT02750670. Studiennummer des Sponsors: OZM-073 ML29885. University Health Network, Toronto (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750670, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
36.	ClinicalTrialsGOV 2019. Obinutuzumab With High-dose Ibrutinib for the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With Progressive Disease on Single Agent Ibrutinib: NCT02611908. Studiennummer des Sponsors: 151231. Michael Choi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611908, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
37.	ClinicalTrialsGOV 2019. Phase 1b Safety and Efficacy Study of TRU-016: NCT01644253. Studiennummer des Sponsors: 16009. Aptevo Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644253, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
38.	ClinicalTrialsGOV 2019. Phase II Trial GA101 Inbrutinib B CLL: NCT02666898. Studiennummer des Sponsors: ICLL07GAI. French Innovative Leukemia Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666898, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
39.	ClinicalTrialsGOV 2019. Real-World Data Study Focused on Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patient Treatment Options and Their Effectiveness: NCT03881592. Studiennummer des Sponsors: ML41010. Brno University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03881592, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
40.	ClinicalTrialsGOV 2019. Sequential Regimen of Bendamustin [B] Followed by GA101 and Ibrutinib [I] in CLL Patients: NCT02968563 / 2015-003909-42. Studiennummer des Sponsors: GS-US-401-1958 CLLRUmbrella1. German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345863, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
41.	ClinicalTrialsGOV 2019. Study of Ibrutinib & Obinutuzumab With/Without CHOP for Richter's Transformation or Richter's Syndrome Patients: NCT03145480. Studiennummer des Sponsors: 16-727. Northwell Health (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03145480, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
42.	ClinicalTrialsGOV 2019. TGR-1202, a PI3K Delta Inhibitor, in Combination With Obinutuzumab and Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): NCT02100852. Studiennummer des Sponsors: TGR-GA-106. TG Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02100852, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
43.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Dose Finding and Safety Study of CC-220, Alone and in	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	Combination With an Anti-CD20 Monoclonal Antibody (mAb) in Subjects With Relapsed or Refractory Lymphomas: NCT04464798 / 2020-000354-10. Studiennummer des Sponsors: CC-220-NHL-001 U1111-1254-1772. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04464798, abgerufen am: 16.02.2021.	
44.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With Obinutuzumab Versus Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab in Patients With Treatment naïve Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL): NCT02264574. Studiennummer des Sponsors: PCYC-1130-CA. Pharmacyclics LLC. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02264574, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
45.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Phase 1 Study of Acalabrutinib in Japanese Adult Patients With Advanced B-cell Malignancies: NCT03198650. Studiennummer des Sponsors: D8220C00001. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198650, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
46.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Phase 1/2, Open-label, Dose Finding Study to Evaluate CC-122 in Combination With Ibrutinib and Obinutuzumab in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: NCT02406742. Studiennummer des Sponsors: CC-122-CLL-001. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406742, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
47.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Phase 1b Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CC-122 With Obinutuzumab (GA101) in Relapsed/Refractory DLBCL and iNHL: NCT02417285. Studiennummer des Sponsors: CC-122-NHL-001. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02417285, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
48.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Phase I/II Study of Lenalidomide and Obinutuzumab With CHOP for Diffuse Large B Cell Lymphoma: NCT02529852. Studiennummer des Sponsors: 2015-0069 NCI-2015-01517. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529852, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
49.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Safety and Pharmacology Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Administered With Obinutuzumab or Tazemetostat in Participants With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma and Diffuse Large B-cell Lymphoma: NCT02220842 / 2014-001812-21. Studiennummer des Sponsors: GO29383. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220842, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
50.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Study Comparing Obinutuzumab and BGB-3111 Versus Obinutuzumab Alone in Treating R/R Follicular Lymphoma: NCT03332017 / 2017-001552-54. Studiennummer des Sponsors: BGB-3111-212. BeiGene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332017, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
51.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Study Evaluating Safety and Efficacy of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin (Pola), and Atezolizumab (Atezo) in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab, Atezo, and Pola in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT02729896 / 2015-004845-25. Studiennummer des Sponsors: BO29561. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729896, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
52.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Study Evaluating the Efficacy of Obinutuzumab and Bendamustine Treatment in Participants With Refractory or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT02071225 / 2013-003388-79. Studiennummer des Sponsors: ML29167. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071225, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
53.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Study Evaluating the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Venetoclax Combined With Chemotherapy in Participants With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and DLBCL: NCT02055820 / 2013-003749-40. Studiennummer des	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	Sponsors: GO27878. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02055820, abgerufen am: 16.02.2021.	
54.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Study Evaluating the Safety of Tocilizumab in Addition to Standard of Care Premedication Given Before Obinutuzumab + Chlorambucil in Participants With Untreated B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (B-CLL) and Comorbidities: NCT02336048 / 2014-004594-16. Studiennummer des Sponsors: BO29448. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336048, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
55.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Study in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects, Excluding Those With the 17p Deletion, to Evaluate Debulking Regimens Prior to Initiating Venetoclax Combination Therapy: NCT03406156. Studiennummer des Sponsors: M16-788. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03406156, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
56.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Study of Atezolizumab in Combination With Either Obinutuzumab Plus Bendamustine or Obinutuzumab Plus (+) Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP) in Participants With Follicular Lymphoma (FL) or Rituximab + CHOP in Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT02596971 / 2015-001364-19. Studiennummer des Sponsors: BO29563. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596971, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
57.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Study of Ibrutinib + Obinutuzumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT02537613. Studiennummer des Sponsors: 15-283. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02537613, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
58.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Study of Idasanutlin in Combination With Obinutuzumab in Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma (FL) and in Combination With Rituximab in R/R Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Participants: NCT02624986 / 2015-002100-83. Studiennummer des Sponsors: BH29812. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624986, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
59.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Study of Obinutuzumab to Evaluate Safety and Tolerability in Hypersensitized Adult Participants With End Stage Renal Disease Awaiting Transplantation: NCT02586051. Studiennummer des Sponsors: WT29749. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586051, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
60.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Study of Obinutuzumab + Bendamustine (BG) in Participants With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): NCT02320487. Studiennummer des Sponsors: ML29538. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02320487, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
61.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Study of Obinutuzumab, Rituximab, Polatuzumab Vedotin, and Venetoclax in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) or Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT02611323 / 2015-001998-40. Studiennummer des Sponsors: GO29833. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611323, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
62.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Study of Obinutuzumab (RO5072759) Plus Chemotherapy in Comparison With Rituximab Plus Chemotherapy Followed by Obinutuzumab or Rituximab Maintenance in Patients With Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (GALLIUM): NCT01332968 / 2010-024132-41. Studiennummer des Sponsors: BO21223. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332968, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
63.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Study of Obinutuzumab(GA101) in Combination With High-Dose Methylprednisolone(HDMP) in Chronic Lymphocytic Leukemia(CLL) Patients	A2

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	(GA101 & HDMP): NCT02229422. Studiennummer des Sponsors: 140396. University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229422, abgerufen am: 16.02.2021.	
64.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Study of Pinatuzumab Vedotin (DCDT2980S) Combined With Rituximab or Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) Combined With Rituximab or Obinutuzumab in Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL): NCT01691898 / 2011-004377-84. Studiennummer des Sponsors: GO27834. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691898, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
65.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Study of Polatuzumab Vedotin in Combination With Rituximab or Obinutuzumab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone in Participants With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT01992653 / 2013-003541-42. Studiennummer des Sponsors: GO29044. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01992653, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
66.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Study of Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) in Combination With Rituximab or Obinutuzumab Plus Bendamustine in Participants With Relapsed or Refractory Follicular or Diffuse Large B-Cell Lymphoma: NCT02257567 / 2014-001361-28. Studiennummer des Sponsors: GO29365. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257567, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
67.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Study of RO6958688 in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Carcinoembryonic Antigen Positive Solid Tumors: NCT02324257 / 2014-003075-30. Studiennummer des Sponsors: BP29541 RG7802. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02324257, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
68.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Study of RO7172508 in Patients With Locally Advanced and/or Metastatic CEA-Positive Solid Tumors: NCT03539484. Studiennummer des Sponsors: BP40092. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03539484, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
69.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Study of Venetoclax in Combination With Bendamustine + Rituximab or Bendamustine + Obinutuzumab in Participants With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): NCT01671904 / 2012-002351-42. Studiennummer des Sponsors: GO28440. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01671904, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
70.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Study of Venetoclax in Combination With Obinutuzumab in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT01685892 / 2012-002038-34. Studiennummer des Sponsors: GP28331. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685892, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
71.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Study to Assess the Safety and Tolerability of Atezolizumab in Combination With Other Immune-Modulating Therapies in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT02174172 / 2014-000812-33. Studiennummer des Sponsors: GO29322. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02174172, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
72.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Obinutuzumab Compared With Placebo in Participants With Lupus Nephritis (LN): NCT02550652 / 2015-002022-39. Studiennummer des Sponsors: WA29748. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02550652, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
73.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Bendamustine Compared With Bendamustine+Obinutuzumab (GA101) in Participants With Rituximab-Refractory, Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (GADOLIN): NCT01059630 / 2009-015504-25. Studiennummer des Sponsors: GAO4753g GO01297. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059630, abgerufen am:	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	16.02.2021.	
74.	ClinicalTrialsGOV 2020. A Trial of Obinutuzumab,GDC-0199 Plus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Patients: NCT02558816 / 2014-003740-13. Studiennummer des Sponsors: RC14_0048. Nantes University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02558816, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
75.	ClinicalTrialsGOV 2020. Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Initial Therapy of CLL: NCT03580928. Studiennummer des Sponsors: 18-226. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580928, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
76.	ClinicalTrialsGOV 2020. Acalabrutinib and Obinutuzumab for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT04505254. Studiennummer des Sponsors: 2019-1141 NCI-2020-05262. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04505254, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
77.	ClinicalTrialsGOV 2020. Acalabrutinib and Venetoclax With or Without Early Obinutuzumab for the Treatment of High Risk, Recurrent, or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma: NCT04169737. Studiennummer des Sponsors: 2019-0565 NCI-2019-06675. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04169737, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
78.	ClinicalTrialsGOV 2020. Acalabrutinib With or Without Obinutuzumab in Treating Patients With Early-Stage Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma: NCT03516617. Studiennummer des Sponsors: MC168E NCI-2018-00591 P30CA015083. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03516617, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
79.	ClinicalTrialsGOV 2020. An Open-Label, Single Arm Study of Obinutuzumab Short Duration Infusion in Patients With Previously Untreated Advanced Follicular Lymphoma: NCT03817853. Studiennummer des Sponsors: MO40597. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03817853, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
80.	ClinicalTrialsGOV 2020. Atezolizumab, Obinutuzumab, and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Relapsed or Refractory Richter Syndrome: NCT02846623. Studiennummer des Sponsors: 2015-1097 NCI-2017-00183. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846623, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
81.	ClinicalTrialsGOV 2020. Bendamustine, Obinutuzumab, and Venetoclax in Patients With Untreated Mantle Cell Lymphoma: NCT03872180. Studiennummer des Sponsors: IRB00102827 NCI-2018-00995 Winship4363-18 ML40204. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872180, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
82.	ClinicalTrialsGOV 2020. Bendamustine + Obinutuzumab Induction With Obinutuzumab Maintenance in Untreated Mantle Cell Lymphoma: NCT03311126. Studiennummer des Sponsors: UW16086 2017-0609 NCI-2017-01729 A534260 SMPH\MEDICINE\HEM-ONC Protocol Version 11/18/2019. University of Wisconsin, Madison (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311126, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
83.	ClinicalTrialsGOV 2020. CC-486, Lenalidomide, and Obinutuzumab for the Treatment of Recurrent or Refractory CD20 Positive B-cell Lymphoma: NCT04578600. Studiennummer des Sponsors: 1548998 NCI-2020-05946 UCDCC#282 P30CA093373. Joseph Tuscano (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04578600, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
84.	ClinicalTrialsGOV 2020. CLL Induction Treatment With Venetoclax and Ibrutinib, Followed by Ibrutinib and Obinutuzumab in Patients With MRD: NCT04639362 / 2019-002528-34. Studiennummer des Sponsors: HO158. Stichting Hemato-Oncologie voor	A2

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04639362, abgerufen am: 16.02.2021.	
85.	ClinicalTrialsGOV 2020. Combination of Obinutuzumab and Venetoclax in Relapsed or Refractory DLBCL: NCT02987400 / 2016-001760-10. Studiennummer des Sponsors: AGMT_NHL-15B. Arbeitsgemeinschaft medikamentoese Tumortherapie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987400, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
86.	ClinicalTrialsGOV 2020. Dose Escalation and Dose Expansion Study of Tirabrutinib in Combination With Other Targeted Anti-cancer Therapies in Adults With B-cell Malignancies: NCT02457598 / 2015-000834-30. Studiennummer des Sponsors: GS-US-401-1757. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02457598, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
87.	ClinicalTrialsGOV 2020. Efficacity of Idelalisib and Obinutuzumab in Patient With Relapsed Refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia: NCT02962401. Studiennummer des Sponsors: RemodelWM3. French Innovative Leukemia Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02962401, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
88.	ClinicalTrialsGOV 2020. Efficacy of Montelukast in Reducing the Incidence and Severity of Monoclonal Antibodies Associated Infusion Reactions: NCT04198623. Studiennummer des Sponsors: IRB2019105 IND146287. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198623, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
89.	ClinicalTrialsGOV 2020. Efficacy of Upfront and Maintenance Obinutuzumab in Mantle Cell Lymphoma Treated by DHAP and MRD Driven Maintenance: NCT02896582. Studiennummer des Sponsors: LyMa101. The Lymphoma Academic Research Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02896582, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
90.	ClinicalTrialsGOV 2020. Entospletinib and Obinutuzumab in Treating Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Non-Hodgkin Lymphoma: NCT03010358. Studiennummer des Sponsors: STUDY00016140 NCI-2016-02029. Alexey Danilov, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03010358, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
91.	ClinicalTrialsGOV 2020. Evaluation of Atezolizumab-Venetoclax-Obinutuzumab Combination in Relapse/Refractory Lymphomas: NCT03276468. Studiennummer des Sponsors: GATA. The Lymphoma Academic Research Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03276468, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
92.	ClinicalTrialsGOV 2020. FT516 in Subjects With Advanced Hematologic Malignancies: NCT04023071. Studiennummer des Sponsors: FT516-101. Fate Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04023071, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
93.	ClinicalTrialsGOV 2020. FT596 as a Monotherapy and in Combination With Anti-CD20 Monoclonal Antibodies: NCT04245722. Studiennummer des Sponsors: FT596-101. Fate Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04245722, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
94.	ClinicalTrialsGOV 2020. GA101-miniCHOP Regimen for the Treatment of Elderly Unfit Patients With Diffuse Large B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT02495454 / 2014-005697-10. Studiennummer des Sponsors: FIL_GAEL. Fondazione Italiana Linfomi ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02495454, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
95.	ClinicalTrialsGOV 2020. Gazyva Infusion Reaction Investigation: NCT03529227. Studiennummer des Sponsors: ML40194. Healthy Future (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03529227, abgerufen am: 16.02.2021.	A6
96.	ClinicalTrialsGOV 2020. Gazyvaro and Low Dose Radiotherapy in Early Stage Follicular	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	Lymphoma: NCT03341520 / 2016-002059-89. Heidelberg University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341520, abgerufen am: 16.02.2021.	
97.	ClinicalTrialsGOV 2020. GOAL: GA101 Plus Pixantrone for Relapsed Aggressive Lymphoma: NCT02499003 / 2014-004780-21. Studiennummer des Sponsors: ETN-1 GOAL ML29498. Johannes Gutenberg University Mainz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499003, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
98.	ClinicalTrialsGOV 2020. Ibrutinib in Combination With GA101 (Obinutuzumab) in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients: NCT02315768. Studiennummer des Sponsors: 141106. University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315768, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
99.	ClinicalTrialsGOV 2020. Ibrutinib, Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Obinutuzumab in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT02629809. Studiennummer des Sponsors: 2015-0281 NCI-2016-00016 P30CA016672. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629809, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
100.	ClinicalTrialsGOV 2020. Idelalisib+Obinutuzumab in Patients With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma: NCT03890289. Studiennummer des Sponsors: FIL_GAUDEALIS. Fondazione Italiana Linfomi ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03890289, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
101.	ClinicalTrialsGOV 2020. Lenalidomide and Obinutuzumab in Treating Patients With Recurrent or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma: NCT02225275. Studiennummer des Sponsors: 2014-0115 NCI-2015-00237 P30CA016672. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225275, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
102.	ClinicalTrialsGOV 2020. Maintenance Obinutuzumab in Treating Patients With Central Nervous System Lymphoma Who Have Achieved a Complete Response: NCT02498951. Studiennummer des Sponsors: IRB00011601 NCI-2015-01014 ML29496 R01CA137488. OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02498951, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
103.	ClinicalTrialsGOV 2020. Naptumomab Estafenatox in Combination With Durvalumab in Subjects With Selected Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT03983954. Studiennummer des Sponsors: 127-CL-01. NeoTX Therapeutics Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03983954, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
104.	ClinicalTrialsGOV 2020. Obinutuzumab, Venetoclax, and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma: NCT02992522. Studiennummer des Sponsors: OSU-16187 NCI-2016-01723. Beth Christian (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02992522, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
105.	ClinicalTrialsGOV 2020. Obinutuzumab and ICE Chemotherapy in Refractory/Recurrent CD20+ Mature NHL: NCT02393157. Studiennummer des Sponsors: L-11,392. New York Medical College (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393157, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
106.	ClinicalTrialsGOV 2020. ObinutuzuMab AtezOlizumab and VenetocLax in RichTer transfOrmation: NCT04082897. Studiennummer des Sponsors: MOLTO. Niguarda Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082897, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
107.	ClinicalTrialsGOV 2020. Obinutuzumab in cGVHD After Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: NCT02867384. Studiennummer des Sponsors: 16-256. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867384, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
108.	ClinicalTrialsGOV 2020. Obinutuzumab in Combination With Ibrutinib in Treating Pa-	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	tients With Relapsed Mantle Cell Lymphoma: NCT02736617. Studiennummer des Sponsors: STUDY00015255 NCI-2016-00398. OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736617, abgerufen am: 16.02.2021.	
109.	ClinicalTrialsGOV 2020. Obinutuzumab in Combination With Venetoclax in Previously Untreated Follicular Lymphoma Patients: NCT02877550 / 2017-001175-23. Studiennummer des Sponsors: SAKK 35/15. Swiss Group for Clinical Cancer Research (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02877550, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
110.	ClinicalTrialsGOV 2020. Observational Study: Safety and Effectiveness of Obinutuzumab in Chronic Lymphocytic Leukemia in Argentina: NCT03059251. Studiennummer des Sponsors: ML30187. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03059251, abgerufen am: 16.02.2021.	A6
111.	ClinicalTrialsGOV 2020. Phase 2 Study IV QUZYTTIR(tm) (Cetirizine Hydrochloride Injection) vs V Diphenhydramine: NCT04189588. Studiennummer des Sponsors: TER-QZTR-001. TerSera Therapeutics LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04189588, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
112.	ClinicalTrialsGOV 2020. Phase II Study With Ga101-DHAP as Induction Therapy in Relapsed/Refractory DLBCL Patients: NCT02374424. Studiennummer des Sponsors: FIL_GA101_DHAP. Fondazione Italiana Linfomi ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374424, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
113.	ClinicalTrialsGOV 2020. Phase II Venetoclax, Obinutuzumab and Bendamustine in High Tumor Burden Follicular Lymphoma as Front Line Therapy: NCT03113422. Studiennummer des Sponsors: PrE0403 ML39161. PrECOG, LLC. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03113422, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
114.	ClinicalTrialsGOV 2020. Rituximab, Pembrolizumab, and Obinutuzumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma or Diffuse Large B Cell Lymphoma: NCT03401853. Studiennummer des Sponsors: 9469 NCI-2017-02361 P30CA015704 RG1717070. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03401853, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
115.	ClinicalTrialsGOV 2020. Safety and Efficacy of the Combination of Tirabrutinib and Idelalisib With and Without Obinutuzumab in Adults With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): NCT02968563 / 2015-003909-42. Studiennummer des Sponsors: GS-US-401-1958 CLLRUmbrella1. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968563, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
116.	ClinicalTrialsGOV 2020. Safety and Efficacy of the Combination of Tirabrutinib and Entospletinib With and Without Obinutuzumab in Adults With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): NCT02983617 / 2016-002768-15. Studiennummer des Sponsors: GS-US-401-2076 CLLRUmbrella2. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02983617, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
117.	ClinicalTrialsGOV 2020. Sequential Regimen of Bendamustin-Debulking Followed by Obinutuzumab, Acalabrutinib and Venetoclax in Patients With Relapsed/Refractory CLL: NCT03787264. Studiennummer des Sponsors: CLL2-BAAG. German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03787264, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
118.	ClinicalTrialsGOV 2020. Sequential Regimen of Bendamustine Followed by Obinutuzumab (GA101), Zanubrutinib (BGB-3111) and Venetoclax (ABT-199) in Patients With Relapsed/Refractory CLL: NCT04515238 / 2018-003270-27. Studiennummer des Sponsors: CLL2-BZAG. German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04515238, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
119.	ClinicalTrialsGOV 2020. Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by ABT-199 and GA101-Induction and -Maintenance in CLL (CLL2-BAG): NCT02401503 / 2014-000580-40. Studiennummer des Sponsors: CLL2-BAG. German CLL Study Group	A2

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	(Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401503, abgerufen am: 16.02.2021.	
120.	ClinicalTrialsGOV 2020. Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by CAL-101 and GA101-Induction and -Maintenance in CLL (CLL2-BCG): NCT02445131 / 2014-000582-47. Studiennummer des Sponsors: CLL2-BCG. German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445131, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
121.	ClinicalTrialsGOV 2020. Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab + Venetoclax (RVe) Versus Obinutuzumab (GA101) + Venetoclax (GVe) Versus Obinutuzumab + Ibrutinib + Venetoclax (GIVe) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation: NCT02950051 / 2015-004936-36. Studiennummer des Sponsors: CLL13. German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950051, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
122.	ClinicalTrialsGOV 2020. Study Evaluating Safety and Efficacy of INCB050465 Combined With Bendamustine and Obinutuzumab in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (CITADEL-102): NCT03039114. Studiennummer des Sponsors: INCB 50465-102 (CITADEL-102) Parsaclisib. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03039114, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
123.	ClinicalTrialsGOV 2020. Study of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With Venetoclax (ABT-199), With and Without Obinutuzumab (GA101) Versus Chemoimmunotherapy for Previously Untreated CLL: NCT03836261. Studiennummer des Sponsors: ACE-CL-311 D8221C00001. Acerta Pharma BV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836261, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
124.	ClinicalTrialsGOV 2020. Study of Lenalidomide, Venetoclax and Obinutuzumab in Patients With Treatment-Naïve Follicular Lymphoma: NCT03980171. Studiennummer des Sponsors: 19/45. Peter MacCallum Cancer Centre, Australia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03980171, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
125.	ClinicalTrialsGOV 2020. Study of OBINUTUZUMAB Combined to LENALIDOMIDE for the Treatment of Relapsed/Refractory Follicular and Aggressive B-cell Lymphoma: NCT01582776. Studiennummer des Sponsors: GALEN. The Lymphoma Academic Research Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01582776, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
126.	ClinicalTrialsGOV 2020. Study of Oral Venetoclax Tablets in Combination With Intravenous Obinutuzumab Injection to Assess Achievement of Best Response in Adult Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT04655261. Studiennummer des Sponsors: P20-486. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04655261, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
127.	ClinicalTrialsGOV 2020. Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL: NCT02758665. Studiennummer des Sponsors: CLL2-GIVe. University of Ulm (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758665, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
128.	ClinicalTrialsGOV 2020. Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Revlimid (ViPOR) in Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma: NCT03223610. Studiennummer des Sponsors: 170127 17-C-0127. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223610, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
129.	ClinicalTrialsGOV 2020. Venetoclax and Obinutuzumab for Relapsed/Refractory Primary CNS Lymphoma: NCT04073147. Studiennummer des Sponsors: ML40029. Klinikum Stuttgart (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04073147, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
130.	ClinicalTrialsGOV 2020. Venetoclax-Obinutuzumab +/- Ibrut in R/R CLL:	A2

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	NCT04560322. Studiennummer des Sponsors: 19-743. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04560322, abgerufen am: 16.02.2021.	
131.	ClinicalTrialsGOV 2021. A Dose Escalation Study of Glofitamab (RO7082859) as a Single Agent and in Combination With Obinutuzumab, Administered After a Fixed, Single Pre-Treatment Dose of Obinutuzumab in Participants With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT03075696 / 2016-001185-28. Studiennummer des Sponsors: NP30179. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03075696, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
132.	ClinicalTrialsGOV 2021. A Dose-Finding and Efficacy Study of Venetoclax, CC-486, and Obinutuzumab in Follicular Lymphoma: NCT04722601. Studiennummer des Sponsors: IRB20-0986. University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04722601, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
133.	ClinicalTrialsGOV 2021. A Phase Ib Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Cibisatamab in Combination With Atezolizumab After Pretreatment With Obinutuzumab in Participants With Previously Treated Metastatic Colorectal Adenocarcinoma: NCT03866239 / 2018-003198-93. Studiennummer des Sponsors: CO40939. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03866239, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
134.	ClinicalTrialsGOV 2021. A Phase II Study of the BRAF Inhibitor, Vemurafenib, Plus Obinutuzumab in Patients With Previously Untreated Classical Hairy Cell Leukemia: NCT03410875. Studiennummer des Sponsors: 17-513. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03410875, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
135.	ClinicalTrialsGOV 2021. A Phase III Study Evaluating Glofitamab in Combination With Gemcitabine + Oxaliplatin vs Rituximab in Combination With Gemcitabine + Oxaliplatin in Participants With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: NCT04408638 / 2020-001021-31. Studiennummer des Sponsors: GO41944. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04408638, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
136.	ClinicalTrialsGOV 2021. A Safety and Preliminary Efficacy Study of CC-99282 in Combination With Obinutuzumab in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: NCT04434196 / 2019-003228-18. Studiennummer des Sponsors: CC-99282-CLL-001 U1111-1251-4261. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04434196, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
137.	ClinicalTrialsGOV 2021. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Participants With Primary Membranous Nephropathy: NCT04629248 / 2020-003233-38. Studiennummer des Sponsors: WA41937. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04629248, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
138.	ClinicalTrialsGOV 2021. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Atezolizumab in Combination With Obinutuzumab Plus Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: NCT02631577 / 2015-002467-42. Studiennummer des Sponsors: BO29562. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631577, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
139.	ClinicalTrialsGOV 2021. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Glofitamab or Mosunetuzumab in Combination With Gemcitabine Plus Oxaliplatin in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and High-Grade Large B-Cell Lymphoma: NCT04313608. Studiennummer des Sponsors: GO41943. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04313608, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
140.	ClinicalTrialsGOV 2021. A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	of Mosunetuzumab + Lenalidomide, Glofitamab + Lenalidomide, and Glofitamab + Lenalidomide + Obinutuzumab in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: NCT04246086 / 2019-004291-20. Studiennummer des Sponsors: CO41942. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04246086, abgerufen am: 16.02.2021.	
141.	ClinicalTrialsGOV 2021. A Study of Glofitamab in Combination With Rituximab or Obinutuzumab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP) in Participants With Non-Hodgkin Lymphomas and Participants With DLBCL: NCT03467373 / 2017-003648-18. Studiennummer des Sponsors: NP40126. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467373, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
142.	ClinicalTrialsGOV 2021. A Study of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin, and Lenalidomide in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab in Combination With Polatuzumab Vedotin and Lenalidomide in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT02600897 / 2015-001999-22. Studiennummer des Sponsors: GO29834. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600897, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
143.	ClinicalTrialsGOV 2021. A Study of Obinutuzumab in Combination With Idasanutlin and Venetoclax in Participants With Relapsed or Refractory (R/R) Follicular Lymphoma (FL) or Rituximab in Combination With Idasanutlin and Venetoclax in Participants With R/R Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT03135262 / 2016-002480-34. Studiennummer des Sponsors: BH39147. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135262, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
144.	ClinicalTrialsGOV 2021. A Study of Obinutuzumab Evaluating Efficacy, Safety and Cost of Disease Management in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities: NCT02915224. Studiennummer des Sponsors: ML30133. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02915224, abgerufen am: 16.02.2021.	A6
145.	ClinicalTrialsGOV 2021. A Study of RO7293583 in Participants With Unresectable Metastatic Tyrosinase Related Protein 1 (TYRP1)-Positive Melanomas: NCT04551352 / 2020-000793-18. Studiennummer des Sponsors: BP42169. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04551352, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
146.	ClinicalTrialsGOV 2021. A Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL): NCT03462719 / 2017-004699-77. Studiennummer des Sponsors: CR108428 54179060CLL3011. Janssen Research & Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462719, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
147.	ClinicalTrialsGOV 2021. A Study on Limiting Treatment Time With Acalabrutinib Combined With Obinutuzumab in People With CLL or SLL: NCT04722172. Studiennummer des Sponsors: 20-503. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04722172, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
148.	ClinicalTrialsGOV 2021. A Study to Compare the Efficacy and Safety of a Combined Regimen of Venetoclax and Obinutuzumab Versus Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR)/ Bendamustine And Rituximab (BR) in FIT Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without DEL (17P) or TP53 Mutation: NCT04285567 / 2019-003327-37. Studiennummer des Sponsors: CO41685. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04285567, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
149.	ClinicalTrialsGOV 2021. A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-Tumor Activity of RO7227166 in Combination With Obinutuzumab and in	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	Combination With Glofitamab Following a Pre-Treatment Dose of Obinutuzumab Administered in Participants With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT04077723 / 2019-000416-28. Studiennummer des Sponsors: BP41072. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04077723, abgerufen am: 16.02.2021.	
150.	ClinicalTrialsGOV 2021. A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Obinutuzumab In Patients With ISN/RPS 2003 Class III Or IV Lupus Nephritis: NCT04221477 / 2019-004034-42. Studiennummer des Sponsors: CA41705. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04221477, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
151.	ClinicalTrialsGOV 2021. A Study to Evaluate Glofitamab as Single Agent Administered After Pretreatment With Obinutuzumab in Chinese Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: NCT04657302. Studiennummer des Sponsors: YO42610. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04657302, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
152.	ClinicalTrialsGOV 2021. An Open-Label Phase lB Study of Glofitamab and Atezolizumab or Polatuzumab Vedotin in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT03533283. Studiennummer des Sponsors: NP39488. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03533283, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
153.	ClinicalTrialsGOV 2021. BGB 3111 in Combination With Obinutuzumab in Participants With B-Cell Lymphoid Malignancies: NCT02569476. Studiennummer des Sponsors: BGB-3111_GA101_Study_001. BeiGene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569476, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
154.	ClinicalTrialsGOV 2021. Comparison of the Treatments of Obinutuzumab + Venetoclax Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT02242942 / 2014-001810-24. Studiennummer des Sponsors: BO25323 CLL14. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242942, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
155.	ClinicalTrialsGOV 2021. Direct Tumor Microinjection and FDG-PET in Testing Drug Sensitivity in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma, Hodgkin Lymphoma, or Stage IV Breast Cancer: NCT03432741. Studiennummer des Sponsors: MC1689 NCI-2018-00149 P30CA015083. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432741, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
156.	ClinicalTrialsGOV 2021. Human IL-15 (rhIL-15) and Obinutuzumab for Relapsed and Refractory Chronic Lymphocyte Leukemia: NCT03759184. Studiennummer des Sponsors: 190024 19-C-0024. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03759184, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
157.	ClinicalTrialsGOV 2021. Ibrutinib and Obinutuzumab With or Without Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT03701282. Studiennummer des Sponsors: NCI-2018-02127 EA9161 U10CA180820. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03701282, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
158.	ClinicalTrialsGOV 2021. Ibrutinib Monotherapy Versus Fixed-duration Venetoclax Plus Obinutuzumab Versus Fixed-duration Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL): NCT04608318 / 2019-003854-99. Studiennummer des Sponsors: CLL17. German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04608318, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
159.	ClinicalTrialsGOV 2021. Ibrutinib, Obinutuzumab and Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT03755947. Studiennummer des Sponsors: HAL 306/2018. Grupo Cooperativo de Hemopatías Malignas (Hrsg.). Verfügbar unter:	A2

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755947, abgerufen am: 16.02.2021.	
160.	ClinicalTrialsGOV 2021. Induction Therapy for Lupus Nephritis With no Added Oral Steroids: A Trial Comparing Oral Corticosteroids Plus Mycophenolate Mofetil (MMF) Versus Obinutuzumab and MMF: NCT04702256. Studiennummer des Sponsors: AOM19363. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04702256, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
161.	ClinicalTrialsGOV 2021. Lenalidomide and Obinutuzumab in Treating Patients With Relapsed Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: NCT01995669. Studiennummer des Sponsors: 2013-0261 NCI-2014-00943 ML28301. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995669, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
162.	ClinicalTrialsGOV 2021. Obinutuzumab, Ibrutinib, and Venetoclax for the Treatment of Previously Untreated Stage II-IV Follicular Lymphoma: NCT04450173. Studiennummer des Sponsors: 1503671 NCI-2020-01372 UCDCC#275 P30CA093373. Joseph Tuscano (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04450173, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
163.	ClinicalTrialsGOV 2021. Obinutuzumab and Ibrutinib as Front Line Therapy in Treating Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphomas: NCT03198026. Studiennummer des Sponsors: 17P.176. Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198026, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
164.	ClinicalTrialsGOV 2021. Obinutuzumab in Marginal Zone Lymphoma: NCT03322865 / 2017-003149-56. Studiennummer des Sponsors: OLYMP-1. Christian Buske (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322865, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
165.	ClinicalTrialsGOV 2021. Obinutuzumab With or Without Umbralisib, Lenalidomide, or Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Grade I-IIIa Follicular Lymphoma: NCT03269669. Studiennummer des Sponsors: NCI-2017-00009 S1608 U10CA180888. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03269669, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
166.	ClinicalTrialsGOV 2021. Observational Study to Monitor Safety and Effectiveness of Obinutuzumab in Follicular Lymphoma or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT03374137. Studiennummer des Sponsors: ML30074. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03374137, abgerufen am: 16.02.2021.	A6
167.	ClinicalTrialsGOV 2021. Study of Zanubrutinib, Obinutuzumab, and Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Leukemia (SLL): NCT03824483. Studiennummer des Sponsors: 18-427. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03824483, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
168.	ClinicalTrialsGOV 2021. Testing The Addition of a New Anti-cancer Drug, Venetoclax, to the Usual Treatment (Ibrutinib and Obinutuzumab) in Untreated, Older Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT03737981. Studiennummer des Sponsors: NCI-2018-02485 A041702 U10CA180821. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737981, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
169.	ClinicalTrialsGOV 2021. Testing the Effects of Early Treatment With Venetoclax and Obinutuzumab Versus Delayed Treatment With Venetoclax and Obinutuzumab for Newly Diagnosed Patients With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma Who Do Not Have Symptoms, the EVOLVE CLL/SLL Study: NCT04269902. Studiennummer des Sponsors: NCI-2020-00752 S1925 U10CA180888. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04269902, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
170.	ClinicalTrialsGOV 2021. The Combination of Venetoclax and Obinutuzumab in People	A2

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): NCT04447768. Studiennummer des Sponsors: 20-044. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04447768, abgerufen am: 16.02.2021.	
171.	ClinicalTrialsGOV 2021. Treatment by a Bispecific CD3xCD20 Antibody for Relapse/Refractory Lymphomas After CAR T-cells Therapy: NCT04703686. Studiennummer des Sponsors: BiCAR. The Lymphoma Academic Research Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04703686, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
172.	ClinicalTrialsGOV 2021. Ublituximab + TGR-1202 Compared to Obinutuzumab + Chlorambucil in Patients With Untreated and Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT02612311. Studiennummer des Sponsors: UTX-TGR-304. TG Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02612311, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
173.	ClinicalTrialsGOV 2021. Untreated FolliculaR Lymphoma Treated With OBinituzumAb in a Non-interventional Study (URBAN): NCT04034056. Studiennummer des Sponsors: ML41215. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034056, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
174.	ClinicalTrialsGOV 2021. Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Revlimid in Combination With Polatuzumab (ViPOR-P) in Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma: NCT04739813. Studiennummer des Sponsors: 210014 21-C-0014. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04739813, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
175.	ClinicalTrialsGOV 2021. Venetoclax With Obinutuzumab and Magrolimab (VENOM) in Relapsed and Refractory Indolent B-cell Malignancies: NCT04599634. Studiennummer des Sponsors: 200162 20-C-0162. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04599634, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
176.	EU-Clinical Trials Register 0. A multicenter, open-label, single-arm, phase IIIb, international study evaluating the safety of Obinutuzumab alone or in combination with chemotherapy in patients with previously untreated or relap: 2013-000087-29. Studiennummer des Sponsors: MO28543. F. Hoffmann- La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000087-29, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
177.	EU-Clinical Trials Register 0. A multicenter, single-arm, phase II study to evaluate a safety and efficacy of obinutuzumab induction followed by 2 years of maintenance in patients with relapsed/refractory Waldenström Macroglobul: 2016-005053-20. Studiennummer des Sponsors: ML39235. Polish Myeloma Consortium (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005053-20, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
178.	EU-Clinical Trials Register 0. A Multi-Center, Open Label, Uncontrolled, Phase II Clinical Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination with Atezolizumab and Obinutuzumab in Richter Transformation of CLL: 2018-005028-40. Studiennummer des Sponsors: MOLTO. AZIENDA OSPEDALIERA AO OSPEDALE NIGUARDA CA' GRANDA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-005028-40, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
179.	EU-Clinical Trials Register 0. A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH ADVANCED INDOLENT NON-HODGKIN'S LYMPHOMA EVALUATING THE BENEFIT OF GA101 (RO5072759) PLUS CHEMOTHERAPY C: 2010-024132-41. Studiennummer des Sponsors: BO21223. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024132-41, abgerufen am: 16.02.2021.	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
180.	EU-Clinical Trials Register 0. A MULTICENTER, OPEN-LABEL, SINGLE ARM STUDY OF GAZYVA SHORT DURATION INFUSION (SDI) IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED FOLLICULAR LYMPHOMA: 2018-003255-38. Studiennummer des Sponsors: MO40597. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003255-38, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
181.	EU-Clinical Trials Register 0. A PHASE 1/2, MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO ASSESS SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PRELIMINARY EFFICACY OF CC-220, ALONE AND IN COMBINATION WITH AN ANTI-CD20 MONOCLONAL ANTIBODY (MAB) IN SUBJECTS W: 2020-000354-10. Studiennummer des Sponsors: CC-220-NHL-001. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000354-10, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
182.	EU-Clinical Trials Register 0. A Phase 1b-2, Open-Label, Dose Escalation and Expansion Study Evaluating the Safety and Efficacy of Entospletinib (ENTO [GS-9973]) combined with Vincristine (VCR) in Adult Subjects with Relapsed o: 2015-002731-17. Studiennummer des Sponsors: GS-US-339-1562. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002731-17, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
183.	EU-Clinical Trials Register 0. A PHASE 2, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, MULTICOHORT, MULTICENTER TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF JCAR017 IN ADULT SUBJECTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY INDOLENT B-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMA (2019-004081-18. Studiennummer des Sponsors: JCAR017-FOL-001. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004081-18, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
184.	EU-Clinical Trials Register 0. A phase 3 multicenter, randomized, prospective, open-label trial of standard chemoimmunotherapy (FCR/BR) versus rituximab plus ve-netoclax (RVe) versus obinutuzumab (GA101) plus venetoclax (GVe) ve: 2015-004936-36. Studiennummer des Sponsors: CLL13. University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004936-36, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
185.	EU-Clinical Trials Register 0. A phase 3 multicentre, randomized, prospective, open-label trial of Ibrutinib monotherapy versus fixed-duration Venetoclax plus Obinutuzumab versus fixed-duration Venetoclax plus Ibrutinib in patie: NCT04608318 / 2019-003854-99. Studiennummer des Sponsors: CLL17. University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003854-99, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
186.	EU-Clinical Trials Register 0. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of GS-1101 (CAL-101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: 2011-005180-24. Studiennummer des Sponsors: GS-US-312-0116. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005180-24, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
187.	EU-Clinical Trials Register 0. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS 1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indole: 2012-004034-42. Studiennummer des Sponsors: GS-US-313-0125. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004034-42, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
188.	EU-Clinical Trials Register 0. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chroni: 2011-006292-20. Studiennummer des Sponsors: GS-US-312-0115. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006292-20, abgerufen am: 16.02.2021.	
189.	EU-Clinical Trials Register 0. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Ly: 2012-004013-13. Studiennummer des Sponsors: GS-US-313-0124. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004013-13, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
190.	EU-Clinical Trials Register 0. A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination with Obinutuzumab Compared to Chlorambucil in Combination with Obinutuzumab for Previously Un: 2013-004551-20. Studiennummer des Sponsors: GS-US-312-0118. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004551-20, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
191.	EU-Clinical Trials Register 0. A Phase 3, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab in Combination with TGR-1202 Compared to Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil in Patients with Chronic Lymphocy: 2015-005758-36. Studiennummer des Sponsors: UTX-TGR-304. TG Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005758-36, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
192.	EU-Clinical Trials Register 0. A phase I/II trial of Obinutuzumab, ABT-199 (GDC-0199) plus Ibrutinib in Relapsed / Refractory Mantle Cell Lymphoma patients -OAsIs: 2014-003740-13. Studiennummer des Sponsors: RC14_0048. CHU de Nantes (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003740-13, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
193.	EU-Clinical Trials Register 0. A Phase Ib/II, open label study evaluating the safety and pharmacokinetics of GDC-0199 (ABT-199) in combination with Rituximab (R) or Obinutuzumab (G) plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristin: 2013-003749-40. Studiennummer des Sponsors: GO27878. F. Hoffmann- La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003749-40, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
194.	EU-Clinical Trials Register 0. A Phase Ib/II study of OBINUTUZUMAB combined with LENALIDOMIDE for the treatment of relapsed/refractory follicular and Aggressive (DLBCL and MCL) B-cell Lymphoma: 2011-005150-62. Studiennummer des Sponsors: GALEN. GELARC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005150-62, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
195.	EU-Clinical Trials Register 0. A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of Atezolizumab in combination with obinutuzumab plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: 2015-002467-42. Studiennummer des Sponsors: BO29562. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002467-42, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
196.	EU-Clinical Trials Register 0. A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of obinutuzumab in combination with atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma and ritu: 2015-004845-25. Studiennummer des Sponsors: BO29561. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004845-25, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
197.	EU-Clinical Trials Register 0. A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of MPDL3280A in combination with either obinutuzumab plus bendamustine or	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	obinutuzumab plus CHOP in patients with follicular lymphoma or diffu: 2015-001364-19. Studiennummer des Sponsors: BO29563. F. HOFFMANN - LA ROCHE LTD. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001364-19, abgerufen am: 16.02.2021.	
198.	EU-Clinical Trials Register 0. A Phase Ib/II study evaluating the safety, tolerability and anti-tumor activity of polatuzumab vedotin in combination with rituximab (R) or obinutuzumab (G) plus bendamustine (B) in relapsed or ref: 2014-001361-28. Studiennummer des Sponsors: GO29365. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001361-28, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
199.	EU-Clinical Trials Register 0. A PHASE Ib/II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF OBINUTUZUMAB IN COMBINATION WITH IDASANUTLIN IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA AND OBINUTUZUMAB OR RITUXIMAB IN C: 2015-002100-83. Studiennummer des Sponsors: BH29812. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002100-83, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
200.	EU-Clinical Trials Register 0. A PHASE Ib/II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF OBINUTUZUMAB IN COMBINATION WITH POLATUZUMAB VEDOTIN AND LENALIDOMIDE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR OR DIFFUSE LARGE B: 2015-001999-22. Studiennummer des Sponsors: GO29834. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001999-22, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
201.	EU-Clinical Trials Register 0. A PHASE Ib/II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF OBINUTUZUMAB IN COMBINATION WITH IDASANUTLIN AND VENETOCLAX IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA AND OBINUTUZUMAB OR: 2016-002480-34. Studiennummer des Sponsors: BH39147. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002480-34, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
202.	EU-Clinical Trials Register 0. A phase II study of obinutuzumab monotherapy in rituximab-refractory follicular lymphoma: 2013-004635-69. Studiennummer des Sponsors: VU-HEM-ZR-OBI-2014. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004635-69, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
203.	EU-Clinical Trials Register 0. A PHASE II STUDY EXPLORING THE SAFETY AND EFFICACY OF ATEZOLIZUMAB ADMINISTERED IN COMBINATION WITH OBINUTUZUMAB OR RITUXIMAB ANTI-CD20 THERAPY IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MANTLE CELL LYMP: 2016-003579-22. Studiennummer des Sponsors: MO39107. Roche Farma S.A. (Soc.unipersonal)que realiza el ensayo en España y que actúa como representante de F.Hoffmann- La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003579-22, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
204.	EU-Clinical Trials Register 0. A Phase II Trial Evaluating Glofitamab, a Bispecific CD3xCD20 Antibody for Relapse/Refractory Lymphomas after CAR T-cells therapy: 2020-001985-12. Studiennummer des Sponsors: BiCAR. LYSARC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001985-12, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
205.	EU-Clinical Trials Register 0. A PHASE II TRIAL EVALUATING COMBINATION OF ATEZOLIZUMAB, WITH VENETOCLAX AND OBINUTUZUMAB FOR RELAPSED/REFRACTORY LYMPHOMAS: 2016-005061-31. Studiennummer des	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	Sponsors: GATA. LYSARC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005061-31, abgerufen am: 16.02.2021.	
206.	EU-Clinical Trials Register 0. A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of copanlisib in combination with rituximab in patients with relapsed indolent B-cell non-Hodgkin': 2013-003893-29. Studiennummer des Sponsors: BAY80-6946/17067. Bayer AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003893-29, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
207.	EU-Clinical Trials Register 0. A Phase III, randomized, double-blind, controlled, multicenter study of intravenous PI3K inhibitor copanlisib in combination with standard immunochemotherapy versus standard immunochemotherapy in p: 2015-001088-38. Studiennummer des Sponsors: BAY80-6946/17833. Bayer AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001088-38, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
208.	EU-Clinical Trials Register 0. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF GLOFITAMAB IN COMBINATION WITH GEMCITABINE PLUS OXALIPLATIN VERSUS RITUXIMAB IN COMBINATION WITH GEMCIT: NCT04408638 / 2020-001021-31. Studiennummer des Sponsors: GO41944. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001021-31, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
209.	EU-Clinical Trials Register 0. A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF OBINUTUZUMAB IN PATIENTS WITH ISN/RPS 2003 CLASS III OR IV LUPUS NEPHRITIS: 2019-004034-42. Studiennummer des Sponsors: CA41705. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004034-42, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
210.	EU-Clinical Trials Register 0. A prospective, open-label, multicentre phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 and ibrutinib (BIG) followed by ibrutinib and GA1: 2014-000569-35. Studiennummer des Sponsors: CLL2-BIG. University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000569-35, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
211.	EU-Clinical Trials Register 0. A prospective, open-label, multicenter phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 (obinutuzumab), acalabrutinib (ACP-196) and ABT-1: 2017-003133-28. Studiennummer des Sponsors: CLL2-BAAG. Universität zu Köln (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003133-28, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
212.	EU-Clinical Trials Register 0. A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of obinutuzumab (Gazyvaro) followed by obinutuzumab and venetoclax, foll: 2015-004985-27. Studiennummer des Sponsors: HO139. HOVON Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004985-27, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
213.	EU-Clinical Trials Register 0. A prospective, open-label, multicenter phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 (obinutuzumab) and CAL-101 (idelalisib) followed: 2014-000582-47. Studiennummer des Sponsors: CLL2-BCG. University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-	A2

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	000582-47, abgerufen am: 16.02.2021.	
214.	EU-Clinical Trials Register 0. A prospective, open-label, multicentre phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of Bendamustine followed by GA101 (Obinutuzumab) and ABT-199 (Venetoclax) followed: 2014-000580-40. Studiennummer des Sponsors: CLL2-BAG. University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000580-40, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
215.	EU-Clinical Trials Register 0. A prospective, open-label, multicenter phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine fol-lowed by obinutuzumab (GA101), zanubrutinib (BGB-3111) and ve-n: 2018-003270-27. Studiennummer des Sponsors: CLL2-BZAG. Universität zu Köln B.1.2 (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003270-27, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
216.	EU-Clinical Trials Register 0. A Prospective, Open-Label, Multicenter, Phase 2 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Combination of Tirabrutinib (GS-4059) and Entospletinib with and without Obinutuzumab in Subjects wi: 2016-002768-15. Studiennummer des Sponsors: GS-US-401-2076. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002768-15, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
217.	EU-Clinical Trials Register 0. A Prospective, Open-Label, Multicenter, Phase 2 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Combination of Tirabrutinib (GS-4059) and Idelalisib with and without Obinutuzumab in Subjects with: 2015-003909-42. Studiennummer des Sponsors: GS-US-401-1958. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003909-42, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
218.	EU-Clinical Trials Register 0. A PROSPECTIVE, MULTICENTER, PHASE-II TRIAL EVALUATING EFFICACY AND SAFETY OF BENDAMUSTINE + GA101 (BG) IN PATIENTS WITH RELAPSED CLL FOLLOWED BY MAINTENANCE THERAPY WITH GA101 FOR RESPONDING PATIENTS: 2013-001088-22. Studiennummer des Sponsors: CLLR3. Städtisches Klinikum München GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001088-22, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
219.	EU-Clinical Trials Register 0. A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTER RANDOMIZED PHASE III TRIAL TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF A COMBINED REGIMEN OF OBINUTUZUMAB AND VENETOCLAX (GDC-0199/ABT 199) VERSUS OBINUTUZUMAB AND: 2014-001810-24. Studiennummer des Sponsors: BO25323. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001810-24, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
220.	EU-Clinical Trials Register 0. A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS = 6 & NORMAL CREATININE CLEARANCE) OR UNFIT (CIRS >6 OR CREATININE CLEAR: 2015-004606-41. Studiennummer des Sponsors: CLL2-GIVe. University Hospital Ulm (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004606-41, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
221.	EU-Clinical Trials Register 0. A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTER RANDOMIZED PHASE III STUDY TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF A COMBINED REGIMEN OF VENETOCLAX AND OBINUTUZUMAB VERSUS FLUDARABINE, CYCLOPHOSPHAMIDE, AND R: 2019-003327-37. Studiennummer des Sponsors: CO41685. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-	A2

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	003327-37, abgerufen am: 16.02.2021.	
222.	EU-Clinical Trials Register 0. A prospective multicenter Phase 2 Study of the Chemotherapy-free Combination of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, PCI-32765 (Ibrutinib) in Combination with Obinutuzumab (GA 101) in Patients: 2014-005164-15. Studiennummer des Sponsors: ALTERNATIVE. Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik III (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005164-15, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
223.	EU-Clinical Trials Register 0. A Prospective Multicenter Phase 2 Study of the Chemotherapy-Free Combination of the Intravenous Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) Inhibitor Copanlisib in Combination with Obinutuzumab in Patie: 2018-004038-13. Studiennummer des Sponsors: ALTERNATIVE-C. Klinikum der Universität München (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004038-13, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
224.	EU-Clinical Trials Register 0. A randomized, open-label, multicenter, phase II trial evaluating the safety and activity of pinatuzumab vedotin (DCDT2980S) in combination with rituximab or polatuzumab vedotin (DCDS4501A) in combi: 2011-004377-84. Studiennummer des Sponsors: GO27834. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004377-84, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
225.	EU-Clinical Trials Register 0. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study to evaluate the safety and efficacy of Obinutuzumab in patients with ISN/RPS 2003 class III or IV Lupus Nephritis: 2015-002022-39. Studiennummer des Sponsors: WA29748. Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002022-39, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
226.	EU-Clinical Trials Register 0. A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil, ACP 196 in Combination with Obinutuzumab, and ACP-196 Monotherapy in Subjects with Previ: 2014-005582-73. Studiennummer des Sponsors: ACE-CL-007. Acerta Pharma BV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005582-73, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
227.	EU-Clinical Trials Register 0. A Randomized, Open-label, Phase 3 study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Subjects with Chronic Lymphocytic Leuke: 2017-004699-77. Studiennummer des Sponsors: 54179060CLL3011. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004699-77, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
228.	EU-Clinical Trials Register 0. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination with Venetoclax with and without Obinutuzumab Compared to Investiga: 2018-002443-28. Studiennummer des Sponsors: ACE-CL-311/D8221C00001. Acerta Pharma B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002443-28, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
229.	EU-Clinical Trials Register 0. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib in Combination with Obinutuzumab versus Chlorambucil in Combination with Obinutuzumab in Sub: 2014-002069-31. Studiennummer des Sponsors: PCYC-1130-CA. Pharmacyclics LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002069-31, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
230.	EU-Clinical Trials Register 0. A RANDOMIZED PHASE III STUDY USING A PET-DRIVEN STRATEGY AND COMPARING GA101 OR RITUXIMAB IN COMBINATION WITH A CHEMOTHERAPY DELIVERED EVERY 14 DAYS	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	(ACVBP OR CHOP) IN DLBCL CD20+ LYMPHOMA UNTREATE: 2011-005851-15. Studiennummer des Sponsors: GAINED. LYSARC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005851-15, abgerufen am: 16.02.2021.	
231.	EU-Clinical Trials Register 0. A SINGLE-BLINDED RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED PHASE II TRIAL OF PROPHYLACTIC TREATMENT WITH ORAL AZITHROMYCIN VERSUS PLACEBO IN CANCER PATIENTS UNDERGOING ANTINEOPLASTIC TREATMENT DURING THE COVI: 2020-001327-13. Studiennummer des Sponsors: OnCoVID19Trial. Med. Univ. Wien (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001327-13, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
232.	EU-Clinical Trials Register 0. A Two-arm, Phase 1b/2 Study of IPI-145 Administered in Combination with Rituximab or Obinutuzumab in Subjects with Previously Untreated CD20+ Follicular Lymphoma: 2014-005459-13. Studiennummer des Sponsors: IPI-145-19. Infinity Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005459-13, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
233.	EU-Clinical Trials Register 0. An International, Phase 2, Open-Label, Randomized Study of BGB-3111 Combined with Obinutuzumab Compared With Obinutuzumab Monotherapy in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma: 2017-001552-54. Studiennummer des Sponsors: BGB-3111-212. BeiGene Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001552-54, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
234.	EU-Clinical Trials Register 0. An Open Label, Multicenter, randomized, phase III study to investigate the efficacy and safety of Bendamustine compared with Bendamustine + RO5072759 (GA101) in patients with Rituximab-refractory,: 2009-015504-25. Studiennummer des Sponsors: GAO4753g. GENENTECH, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015504-25, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
235.	EU-Clinical Trials Register 0. An open-label, multi-centre, dose escalating, phase I/randomized phase II study to investigate the safety and tolerability of RO5072759 given as monotherapy in patients with CD20+ malignant disease: 2008-003460-19. Studiennummer des Sponsors: BO21003. F.Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003460-19, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
236.	EU-Clinical Trials Register 0. An open-label, multicentre, non-randomised, dose-escalating phase I/II study, with a randomized phase II part, to investigate the safety and tolerability of RO5072759 given as monotherapy in patien: 2007-001103-37. Studiennummer des Sponsors: B020999. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001103-37, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
237.	EU-Clinical Trials Register 0. ENSAYO DE FASE III, MULTICÉNTRICO, ABIERTO Y ALEATORIZADO PARA COMPARAR LA EFICACIA DE GA101 (RO5072759) EN COMBINACIÓN CON CHOP (G-CHOP) FRENTE A RITUXIMAB Y CHOP (R-CHOP) EN PACIENTES CON LINFOMA: 2010-024194-39. Studiennummer des Sponsors: BO21005. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024194-39, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
238.	EU-Clinical Trials Register 0. EVALUATION OF EFFICACY AND SAFETY OF OBINUTUZUMAB PREEMPTIVE TREATMENT AT THE TIME OF THE MOLECULAR RELAPSE AFTER FIRST LINE IMMUNOCHEMOTHERAPY WITH AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION IN MANTLE C: 2015-005439-	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	41. Studiennummer des Sponsors: PLRG-10/ML29157. Polish Lymphoma Research Group (PLRG) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005439-41, abgerufen am: 16.02.2021.	
239.	EU-Clinical Trials Register 0. FIRST LINE THERAPY OF ADVANCED STAGE FOLLICULAR LYMPHOMA IN PATIENTS < 60 YEARS NOT ELIGIBLE FOR STANDARD IMMUNOCHEMOTHERAPY AND ALL PATIENTS = 60 YEARS Prospective randomized evaluation of sing: 2016-000755-27. Studiennummer des Sponsors: GABe2016. Klinikum der Universität München (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000755-27, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
240.	EU-Clinical Trials Register 0. First line treatment with VeNEtoclaX and ibruTinib induction followed by obinutuzumab intenSificaTion Exclusively in CLL/SLL Patients not in complete remission and/or with detectable bone marrow mi: 2019-002528-34. Studiennummer des Sponsors: HO158. HOVON Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002528-34, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
241.	EU-Clinical Trials Register 0. GA101-miniCHOP regimen for the treatment of elderly unfit patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. A phase II study of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL): NCT02495454 / 2014-005697-10. Studiennummer des Sponsors: FIL_GAEL. Fondazione Italiana Linfomi ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005697-10, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
242.	EU-Clinical Trials Register 0. GALACTIC: GA-101 (obinutuzumab) monocLonal Antibody as Consolidation Therapy In CLL: 2014-000880-42. Studiennummer des Sponsors: HM14/10152. University of Leeds (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000880-42, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
243.	EU-Clinical Trials Register 0. Gazyvaro Targeting Tumor Promoting, Regulatory B-cells in Solid Tumors: 2019-000914-12. Studiennummer des Sponsors: GASOLINE. University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000914-12, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
244.	EU-Clinical Trials Register 0. GOAL trial: Rescue treatment with the monoclonal anti CD20-antibody Obinutuzumab (GA101) in combination with PixantrOne for the treatment of patients with relapsed Aggressive B-cell Lymphoma: 2014-004780-21. Studiennummer des Sponsors: ETN-1-GOAL. University Medical Center of the Johannes Gutenberg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004780-21, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
245.	EU-Clinical Trials Register 0. Molecular-biological tumor profiling for drug treatment selection in patients with advanced and refractory carcinoma: 2014-005341-44. Studiennummer des Sponsors: ICT. Medical University of Graz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005341-44, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
246.	EU-Clinical Trials Register 0. Obinutuzumab containing conditioning regimen for CLL patients and patients with Richter`s transformation requiring an allogeneic stem cell transplantation: 2015-000568-32. Studiennummer des Sponsors: CLLTX1. Universität Köln (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000568-32, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
247.	EU-Clinical Trials Register 0. OBINUTUZUMAB in MARGINAL ZONE LYMPHOMA: NCT03322865 / 2017-003149-56. Studiennummer des Sponsors: OLYMP-1. University Hospital Ulm (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003149-56, abgerufen am: 16.02.2021.	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
248.	EU-Clinical Trials Register 0. PETReA: Phase 3 evaluation of PET-guided, Response-Adapted therapy in patients with previously untreated, high tumour burden follicular lymphoma: 2016-004010-10. Studiennummer des Sponsors: UoL001253. University of Liverpool (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004010-10, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
249.	EU-Clinical Trials Register 0. Phase 1/2 Study to Determine the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Single Agent CC-122 and the Combinations of CC-122 and Ibrutinib and CC-122 and Obinutuzumab in Subjects with Chronic Lymp: 2014-003056-31. Studiennummer des Sponsors: CC-122-CLL-001. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003056-31, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
250.	EU-Clinical Trials Register 0. Phase II single-arm "window-of-opportunity" study of a combination of obinutuzumab (GA-101) and venetoclax (ABT-199) in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): 2016-001760-10. Studiennummer des Sponsors: AGMT_NHL-15B. AGMT gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001760-10, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
251.	EU-Clinical Trials Register 0. Phase II study to evaluate the efficacy of upfront obinutuzumab in mantle cell lymphoma patients treated by DHAP followed by autologous transplantation plus obinutuzumab maintenance then MRD driven: 2016-000548-33. Studiennummer des Sponsors: LyMa101. LYSARC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000548-33, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
252.	EU-Clinical Trials Register 0. Phase II study with Ga101-DHAP as induction therapy in relapsed/refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) patients before High-Dose chemotherapy BEAM with autologous stem cell transplantatio: 2013-004014-17. Studiennummer des Sponsors: FIL_GA101_DHAP. Fondazione Italiana Linfomi ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004014-17, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
253.	EU-Clinical Trials Register 0. PHASE II TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY OF OBINUTUZUMAB (RO5072759) + BENDAMUSTINE TREATMENT IN PATIENTS WITH REFRACTORY OR RELAPSED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: 2013-003388-79. Studiennummer des Sponsors: ML29167. Roche Farma, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003388-79, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
254.	EU-Clinical Trials Register 0. REMODEL - WM3 An Open Label non-randomized Phase II Study exploring "chemo-free " treatment association with Idelalisib + Obinutuzumab in Patient with relapsed/refractory Waldenstrom's Macroglobuli: 2016-001033-27. Studiennummer des Sponsors: REMODEL-WM3. FILO (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001033-27, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
255.	EU-Clinical Trials Register 0. REtreatment with VEnetoclax and Acalabrutinib after venetoclax Limited duration (REVEAL) A prospective, multicenter, phase-II trial of venetoclax plus acalabrutinib in patients who have relapsed a: 2019-004337-17. Studiennummer des Sponsors: HO159. HOVON Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004337-17, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
256.	EU-Clinical Trials Register 0. Therapy of Nodal Follicular Non-Hodgkin Lymphoma (WHO grade 1/2) in Clinical Stage I/II using Response Adapted Involved Site Radiotherapy in Combination with Gazyvaro: 2016-002059-89. Studiennummer des Sponsors: GAZAI. Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Medical Faculty represented by Univer-	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	sity Hospital Heidelberg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002059-89, abgerufen am: 16.02.2021.	
257.	EU-Clinical Trials Register 0. UK CLL Long-term Follow-up Study: 2017-003593-13. Studiennummer des Sponsors: HM17/102122. University of Leeds (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003593-13, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
258.	WHO ICTRP 2013. An open-label, multi-centre, dose escalating, phase I/randomized phase II study to investigate the safety and tolerability of RO5072759 given as monotherapy in patients with CD20+ malignant disease: 2008-003460-19. F.Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003460-19-AT, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
259.	WHO ICTRP 2013. Study to determine the recommended dose, the safety and the efficacy of lenalidomide administered in association with obinutuzumab (GA101) for the treatment of relapsed/refractory B-cell Lymphoma: 2011-005150-62. GELARC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005150-62-FR, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
260.	WHO ICTRP 2015. A phase I/II trial of Obinutuzumab, ABT-199 (GDC-0199) plus Ibrutinib in Relapsed / Refractory Mantle Cell Lymphoma patients - OAsIs: 2014-003740-13. CHU de Nantes (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003740-13-FR, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
261.	WHO ICTRP 2015. A phase II/III trial to assess the use of obinutuzmab against no treatment in patients who have recently had a good response to previous treatment for Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL): 2014-000880-42. University of Leeds (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000880-42-GB, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
262.	WHO ICTRP 2015. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Obinutuzumab, an antibody targeting certain types of immune cells, in Patients with Lupus Nephritis: 2015-002022-39. Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002022-39-ES, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
263.	WHO ICTRP 2015. An Open Label Study of Severe Sepsis in Adults: NCT00568893. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00568893, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
264.	WHO ICTRP 2015. GA101-miniCHOP regimen for the treatment of elderly unfit patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: 2014-005697-10. Fondazione Italiana Linfomi ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005697-10-IT, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
265.	WHO ICTRP 2015. International study evaluating safety of Obinutuzumab alone or in combination with chemotherapy in patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: 2013-000087-29. F. Hoffmann- La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000087-29-IT, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
266.	WHO ICTRP 2015. Phase II study with Ga101-DHAP as induction therapy in relapsed/refractory: 2013-004014-17. Fondazione Italiana Linfomi ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004014-17-IT, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
267.	WHO ICTRP 2016. A Study of Obinutuzumab in Combination With Chemotherapy in Participants With CD20+ B-Cell Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT00825149 / 2008-001643-19. Studiennummer des Sponsors: BO21000. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00825149, abgerufen am: 16.02.2021.	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
268.	WHO ICTRP 2016. Obinutuzumab (GA101) in combination with PixantrOne for the treatment of patients with relapsed Aggressive B-cell Lymphoma: 2014-004780-21. University Medical Center of the Johannes Gutenberg (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004780-21-DE, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
269.	WHO ICTRP 2016. Study to evaluate the efficacy of obinutuzumab in mantle cell lymphoma patients treated by DHAP: 2016-000548-33. LYSARC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000548-33-FR, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
270.	WHO ICTRP 2017. A clinical study to determine how the drug CC-122 works in the body and to see if it is safe and if it works, when given alone, or in combination with Ibrutinib, or in combination with Obinutuzumab, for people who have Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma: 2014-003056-31. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003056-31-AT, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
271.	WHO ICTRP 2017. A Dose-Escalating Study of Obinutuzumab in Patients With B-lymphocyte Antigen (CD20+) Malignant Disease (GAUGUIN): NCT00517530 / 2007-001103-37. Studiennummer des Sponsors: BO20999. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00517530, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
272.	WHO ICTRP 2017. A Phase 3 Randomise study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab in Combination with TGR-1202 Compared to Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (A Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a type of cancer that starts from cells that become certain white blood cells (called lymphocytes) in the bone marrow. The cancer (leukemia) cells start in the bone marrow but then go into the blood): 2015-005758-36. TG Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005758-36-BG, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
273.	WHO ICTRP 2017. A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of obinutuzumab (Gazyvaro) followed by obinutuzumab and venetoclax, followed by either standard venetoclax maintenance or MRD guided venetoclax maintenance in first-line patients with CLL and unfit for FCR-like regimens: 2015-004985-27. HOVON Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004985-27-NL, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
274.	WHO ICTRP 2017. A Study Comparing Obinutuzumab (RO5072759; GA101) 1000 Milligram (mg) Versus 2000 mg in Participants With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (GAGE): NCT01414205. Studiennummer des Sponsors: GAO4768g GO25677. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01414205, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
275.	WHO ICTRP 2017. A Study Exploring the Safety and Efficacy of Atezolizumab Administered in Combination with Obinutuzumab or Rituximab Anti-CD20 Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Marginal Zone Lymphoma and Waldenström Macroglobulinemia: 2016-003579-22. Roche Farma S.A. (Soc.unipersonal)que realiza el ensayo en España y que actúa como representante de F.Hoffmann- La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003579-22-ES, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
276.	WHO ICTRP 2017. A Study of Obinutuzumab in Chinese Participants With CD20+ Malignant Disease: NCT01680991. Studiennummer des Sponsors: YP25623. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01680991, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
277.	WHO ICTRP 2017. A Study of Obinutuzumab (GA101; RO5072759) in Combination	A2

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	With Chemotherapy in Participants With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (GALTON): NCT01300247. Studiennummer des Sponsors: GAO4779g GO01298. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01300247, abgerufen am: 16.02.2021.	
278.	WHO ICTRP 2017. An Expanded Access, Open-Label Study of Obinutuzumab (GA101) Plus Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT01868893. Studiennummer des Sponsors: ML28979. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01868893, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
279.	WHO ICTRP 2017. Chemotherapy-free combination of PCI-32765 (Ibrutinib) with Obinutuzumab (GA 101) in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma (FL) and High Tumor Burden: 2014-005164-15. Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik III (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005164-15-DE, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
280.	WHO ICTRP 2017. GAUSS: A Study of Obinutuzumab (RO5072759) in Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT00576758. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00576758, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
281.	WHO ICTRP 2017. Phase II Randomized Trial Comparing GA101 and Rituximab in Untreated Low Tumor Burden Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT01889797. PrECOG, LLC. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01889797, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
282.	WHO ICTRP 2017. Phase II Study About Combination CHOP-21, Obinutuzumab and Ibrutinib in Untreated Young High Risk DLBCL Patients: NCT02670317. Fondazione Italiana Linfomi ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02670317, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
283.	WHO ICTRP 2017. REMODEL - WM3 An Open Label non-randomized Phase II Study exploring "chemo-free " treatment association with Idelalisib + Obinutuzumab in Patient with relapsed/refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia (MW): 2016-001033-27. FILO (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001033-27-FR, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
284.	WHO ICTRP 2017. Single Agent Obinutuzumab in Relapsed/Refractory Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD): NCT03086395. Studiennummer des Sponsors: CASE8Z15. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03086395, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
285.	WHO ICTRP 2017. Subjects with previously untreated Follicular Lymphoma will be treated with a combination of the study drug IPI-145 and Rituximab or Obinutuzumab: 2014-005459-13. Infinity Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005459-13-BE, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
286.	WHO ICTRP 2018. A Phase 2 Study combining BGB-3111 with Obinutuzumab compared with Obinutuzumab Monotherapy in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma: 2017-001552-54. BeiGene Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001552-54-CZ, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
287.	WHO ICTRP 2018. A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL): 2017-004699-77. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-NL, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
288.	WHO ICTRP 2018. EVALUATION OF THE COMBINATION OF ATEZOLIZUMAB,	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	WITH VENETOCLAX AND OBINUTUZUMAB FOR RELAPSED/REFRACTORY LYMPHOMAS: 2016-005061-31. LYSARC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005061-31-FR, abgerufen am: 16.02.2021.	
289.	WHO ICTRP 2018. UK CLL Long Term Follow Up Study: 2017-003593-13. University of Leeds (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003593-13-GB, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
290.	WHO ICTRP 2019. A Phase 1 Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Acalabrutinib, a Selective and Irreversible Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, in Japanese Adult Patients With Advanced B-cell Malignancies. Studiennummer des Sponsors: JPRN-JapicCTI-173647. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173647, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
291.	WHO ICTRP 2019. A phase II study of obinutuzumab monotherapy: 2013-004635-69. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004635-69-NL, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
292.	WHO ICTRP 2019. A phase III, multicenter, Open-label, Randomized trial in previously untreated patients with CD20-positive advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma. Studiennummer des Sponsors: JPRN-JapicCTI-111660. Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111660, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
293.	WHO ICTRP 2019. A Phase III, multicenter, Open - label, randomized trial in previously untreated patient with CD20-positive diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Studiennummer des Sponsors: JPRN-JapicCTI-111659. Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111659, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
294.	WHO ICTRP 2019. A prospective, open-label, multicentre phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 and ibrutinib (BIG) followed by ibrutinib and GA101 maintenance in CLL patients (CLL2-BIG protocol): 2014-000569-35. University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000569-35-DE, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
295.	WHO ICTRP 2019. A Study of Obinutuzumab Short Duration Infusion (SDI) in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma: 2018-003255-38. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003255-38-DE, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
296.	WHO ICTRP 2019. A Study of RO5072759 (GA101) in Combination With CHOP Chemotherapy Versus MabThera/Rituxan (Rituximab) With CHOP in Patients With CD20-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma: 2010-024194-39. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024194-39-GB, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
297.	WHO ICTRP 2019. A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL): 2017-004699-77. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-CZ, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
298.	WHO ICTRP 2019. A study to evaluate use of Ibrutinib with Obinutuzumab versus use of Chlorambucil with Obinutuzumab in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma: 2014-002069-31. Pharmacyclics LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002069-31-SE, abgerufen am: 16.02.2021.	A3

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
299.	WHO ICTRP 2019. A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Bendamustine Compared With Bendamustine+RO5072759 (GA101) in Patients With Rituximab-Refractory, Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma: 2009-015504-25. GENENTECH, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015504-25-CZ, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
300.	WHO ICTRP 2019. A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Bendamustine Compared With Bendamustine+RO5072759 (GA101) in Patients With Rituximab-Refractory, Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma: 2009-015504-25. GENENTECH, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015504-25-AT, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
301.	WHO ICTRP 2019. An Open-Label, Single Arm Study of Obinutuzumab Short Duration Infusion in Patients With Previously Untreated Advanced Follicular Lymphoma. Studiennummer des Sponsors: JPRN-JapicCTI-194708. Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194708, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
302.	WHO ICTRP 2019. GATS trial. Studiennummer des Sponsors: JPRN-JapicCTI-152848. Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152848, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
303.	WHO ICTRP 2019. GAZYVA, Special Drug Use Surveillance -Patients with CD20-positive follicular lymphoma-. Studiennummer des Sponsors: JPRN-UMIN000033864. Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033864, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
304.	WHO ICTRP 2019. International study evaluating safety of Obinutuzumab alone or in combination with chemotherapy in patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: 2013-000087-29. F. Hoffmann- La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000087-29-DE, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
305.	WHO ICTRP 2019. Multicenter prospective cohort study to investigate efficacy, quality of life and cost-effectiveness of obinutuzumab for untreated follicular lymphoma(PEACE-FL). Studiennummer des Sponsors: JPRN-UMIN000038572. Clinical Hematology Study Group of National Hospital Organization (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038572, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
306.	WHO ICTRP 2019. Obinutuzumab containing conditioning regimen for CLL patients and patients with Richter`s transformation requiring an allogeneic stem cell transplantation: 2015-000568-32. Universität Köln (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000568-32-DE, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
307.	WHO ICTRP 2019. Phase I study of RG7159 in CD20-positive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Studiennummer des Sponsors: JPRN-JapicCTI-121787. Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121787, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
308.	WHO ICTRP 2019. Phase II single-arm study of a combination of obinutuzumab (GA-101) and venetoclax (ABT-199) in recurrent or not responding diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): 2016-001760-10. AGMT gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001760-10-AT, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
309.	WHO ICTRP 2019. PHASE II TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY OF OBINUTUZUMAB (RO5072759) + BENDAMUSTINE TREATMENT IN PATIENTS WITH REFRACTORY OR RELAPSED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: 2013-003388-79. Roche Farma, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003388-79-ES, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
310.	WHO ICTRP 2019. This study is being done to test the effectiveness and safety of an investigational drug called acalabrutinib (ACP-196) when taken with already marketed	A2

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	drugs called Venetoclax and Obinutzumab in comparison to chemotherapy that is already in wide use for treatment of patients who have chronic lymphocytic leukemia and who have never been treated before: 2018-002443-28. Acerta Pharma B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002443-28-HU, abgerufen am: 16.02.2021.	
311.	WHO ICTRP 2019. This study is being done to test the effectiveness and safety of an investigational drug called acalabrutinib (ACP-196) when taken with already marketed drugs called Venetoclax and Obinutzumab in comparison to chemotherapy that is already in wide use for treatment of patients who have chronic lymphocytic leukemia and who have never been treated before: 2018-002443-28. Acerta Pharma B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002443-28-ES, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
312.	WHO ICTRP 2019. Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies: 2015-004936-36. University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-DK, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
313.	WHO ICTRP 2020. A Dose Finding and Safety Study of CC-220, Alone and in Combination With an Anti-CD20 Monoclonal Antibody (mAb) in Subjects With Relapsed or Refractory Lymphomas: NCT04464798 / 2020-000354-10. Studiennummer des Sponsors: CC-220-NHL-001 U1111-1254-1772. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04464798, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
314.	WHO ICTRP 2020. A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With Obinutuzumab Versus Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab in Patients With Treatment naïve Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL): NCT02264574. Studiennummer des Sponsors: PCYC-1130-CA. Pharmacyclics LLC. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02264574, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
315.	WHO ICTRP 2020. A Phase 1 Study of Acalabrutinib in Japanese Adult Patients With Advanced B-cell Malignancies: NCT03198650. Studiennummer des Sponsors: D8220C00001. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03198650, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
316.	WHO ICTRP 2020. A Phase 1/2, Open-label, Dose Finding Study to Evaluate CC-122 in Combination With Ibrutinib and Obinutuzumab in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: NCT02406742. Studiennummer des Sponsors: CC-122-CLL-001. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02406742, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
317.	WHO ICTRP 2020. A Phase 1b Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CC-122 With Obinutuzumab (GA101) in Relapsed/Refractory DLBCL and iNHL: NCT02417285. Studiennummer des Sponsors: CC-122-NHL-001. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02417285, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
318.	WHO ICTRP 2020. A Phase 3 Randomise study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab in Combination with TGR-1202 (Umbralisib) Compared to Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (A Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a type of cancer that starts from cells that become certain white blood cells (called lymphocytes) in the bone marrow. The cancer (leukemia) cells start in the bone marrow but then go into the blood): 2015-005758-36. TG Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005758-36-GB, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
319.	WHO ICTRP 2020. A PHASE I STUDY OF RO7082859 IN PATIENTS WITH B-CELL	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	NON-HODGKIN'S LYMPHOMA. Studiennummer des Sponsors: JPRN-JapicCTI-205172. Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205172, abgerufen am: 16.02.2021.	
320.	WHO ICTRP 2020. A Phase I/II Study of Lenalidomide and Obinutuzumab With CHOP for Diffuse Large B Cell Lymphoma: NCT02529852. Studiennummer des Sponsors: 2015-0069 NCI-2015-01517. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02529852, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
321.	WHO ICTRP 2020. A prospective, open-label, multicenter phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 (obinutuzumab) and CAL-101 (idelalisib) followed by CAL-101 and GA101 maintenance in CLL patients (CLL2-BCG-trial of the GCLLSG): 2014-000582-47. University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000582-47-DE, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
322.	WHO ICTRP 2020. A prospective, open-label, multicentre phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of Bendamustine followed by GA101 (Obinutuzumab) and ABT-199 (Venetoclax) followed by ABT-199 and GA101 maintenance in CLL patients: 2014-000580-40. University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000580-40-DE, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
323.	WHO ICTRP 2020. A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS = 6 & NORMAL CREATININE CLEARANCE) OR UNFIT (CIRS >6 OR CREATININE CLEARANCE > 50 ML/MIN) PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL) WITH TP53 DELETION (17P-) AND/OR MUTATION: 2015-004606-41. University Hospital Ulm (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004606-41-DE, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
324.	WHO ICTRP 2020. A PROSPECTIVE, MULTICENTER, PHASE-II TRIAL EVALUATING EFFICACY AND SAFETY OF BENDAMUSTINE + GA101 (BG) IN PATIENTS WITH RELAPSED CLL FOLLOWED BY MAINTENANCE: 2013-001088-22. Städtisches Klinikum München GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001088-22-DE, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
325.	WHO ICTRP 2020. A Prospective Cohort of Obinutuzumab and Chlorambucil (GC) Chemotherapy for the Treatment of Elderly Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Including Next- Generation Sequencing (NGS)-Based Assessment: NCT04059081. Studiennummer des Sponsors: ML40990. Deok-Hwan Yang (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04059081, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
326.	WHO ICTRP 2020. A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil, ACP 196 in Combination with Obinutuzumab, and ACP-196 Monotherapy in Subjects with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: 2014-005582-73. Acerta Pharma BV (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005582-73-GB, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
327.	WHO ICTRP 2020. A Safety and Efficacy Study of Obinutuzumab in Combination with Idasanutlin in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma and Obinutuzumab or Rituximab in Combination with Idasanutlin in patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: 2015-002100-83. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002100-83-DE, abgerufen am: 16.02.2021.	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
328.	WHO ICTRP 2020. A Safety and Efficacy Study of Obinutuzumab Alone or in Combination With Chemotherapy in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT01905943 / 2013-000087-29. Studiennummer des Sponsors: MO28543. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01905943, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
329.	WHO ICTRP 2020. A Safety and Pharmacology Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Administered With Obinutuzumab or Tazemetostat in Participants With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma and Diffuse Large B-cell Lymphoma: NCT02220842 / 2014-001812-21. Studiennummer des Sponsors: GO29383. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02220842, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
330.	WHO ICTRP 2020. A Study Evaluating Safety and Efficacy of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin (Pola), and Atezolizumab (Atezo) in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab, Atezo, and Pola in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT02729896 / 2015-004845-25. Studiennummer des Sponsors: BO29561. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02729896, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
331.	WHO ICTRP 2020. A Study Evaluating the Efficacy of Obinutuzumab and Bendamustine Treatment in Participants With Refractory or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT02071225 / 2013-003388-79. Studiennummer des Sponsors: ML29167. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071225, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
332.	WHO ICTRP 2020. A study evaluating the safety and efficacy of the combination of tirabrutinib (GS-4059) and idelalisib with and without obinutuzumab in subjects with chronic lymphocytic leukemia: 2015-003909-42. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003909-42-DE, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
333.	WHO ICTRP 2020. A study evaluating the safety and efficacy of the combination of tirabrutinib (GS-4059) and entospletinib with and without obinutuzumab in subjects with chronic lymphocytic leukemia: 2016-002768-15. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002768-15-DE, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
334.	WHO ICTRP 2020. A Study Evaluating the Safety of Tocilizumab in Addition to Standard of Care Premedication Given Before Obinutuzumab + Chlorambucil in Participants With Untreated B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (B-CLL) and Comorbidities: NCT02336048 / 2014-004594-16. Studiennummer des Sponsors: BO29448. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02336048, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
335.	WHO ICTRP 2020. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Obinutuzumab in Combination with Idasanutlin and Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma and Obinutuzumab or Rituximab in combination with Idasanutlin and Venetoclax in patients with relapsed or refractory or diffuse large B-Cell lymphoma: 2016-002480-34. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002480-34-DE, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
336.	WHO ICTRP 2020. A Study Evaluating the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Venetoclax Combined With Chemotherapy in Participants With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and DLBCL: NCT02055820 / 2013-003749-40. Studiennummer des Sponsors: GO27878. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02055820, abgerufen am: 16.02.2021.	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
337.	WHO ICTRP 2020. A Study in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects, Excluding Those With the 17p Deletion, to Evaluate Debulking Regimens Prior to Initiating Venetoclax Combination Therapy: NCT03406156. Studiennummer des Sponsors: M16-788. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03406156, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
338.	WHO ICTRP 2020. A Study of Atezolizumab in Combination With an Immunotherapy Agent Investigated With or Without Anti-Cd20 Therapy in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma: NCT03369964 / 2017-002587-41. Studiennummer des Sponsors: GO40150. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03369964, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
339.	WHO ICTRP 2020. A Study of Atezolizumab in Combination With Either Obinutuzumab Plus Bendamustine or Obinutuzumab Plus (+) Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP) in Participants With Follicular Lymphoma (FL) or Rituximab + CHOP in Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT02596971 / 2015-001364-19. Studiennummer des Sponsors: BO29563. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02596971, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
340.	WHO ICTRP 2020. A Study of Duvelisib in Combination With Rituximab or Obinutuzumab in Subjects With Previously Untreated CD20+ Follicular Lymphoma (CONTEMPO): NCT02391545. Studiennummer des Sponsors: IPI-145-19. Verastem, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02391545, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
341.	WHO ICTRP 2020. A Study of Escalating Doses of DCDS0780A in Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT02453087. Studiennummer des Sponsors: GO29687. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02453087, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
342.	WHO ICTRP 2020. A Study of Idasanutlin in Combination With Obinutuzumab in Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma (FL) and in Combination With Rituximab in R/R Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Participants: NCT02624986 / 2015-002100-83. Studiennummer des Sponsors: BH29812. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02624986, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
343.	WHO ICTRP 2020. A Study of Obinutuzumab + Bendamustine (BG) in Participants With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): NCT02320487. Studiennummer des Sponsors: ML29538. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02320487, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
344.	WHO ICTRP 2020. A Study of Obinutuzumab, Rituximab, Polatuzumab Vedotin, and Venetoclax in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) or Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT02611323 / 2015-001998-40. Studiennummer des Sponsors: GO29833. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02611323, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
345.	WHO ICTRP 2020. A Study of Obinutuzumab to Evaluate Safety and Tolerability in Hypersensitized Adult Participants With End Stage Renal Disease Awaiting Transplantation: NCT02586051. Studiennummer des Sponsors: WT29749. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02586051, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
346.	WHO ICTRP 2020. A Study of Obinutuzumab in Combination With CHOP Chemotherapy Versus Rituximab With CHOP in Participants With CD20-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma (GOYA): NCT01287741 / 2010-024194-39. Studiennummer des	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	Sponsors: BO21005. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01287741, abgerufen am: 16.02.2021.	
347.	WHO ICTRP 2020. A Study of Obinutuzumab [RO5072759 (GA101)] in Combination With CHOP Chemotherapy in Patients With Previously Untreated Advanced Diffuse Large B-Cell Lymphoma (GATHER): NCT01414855. Studiennummer des Sponsors: GAO4915g. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01414855, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
348.	WHO ICTRP 2020. A Study of Obinutuzumab (RO5072759) Induction in Patients With Relapsed/ Refractory Waldenström Macroglobulinemia, OBI-1: NCT03679455. Studiennummer des Sponsors: ML39235. Polish Myeloma Consortium (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03679455, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
349.	WHO ICTRP 2020. A Study of Obinutuzumab (RO5072759) Plus Chemotherapy in Comparison With Rituximab Plus Chemotherapy Followed by Obinutuzumab or Rituximab Maintenance in Patients With Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (GALLIUM): NCT01332968 / 2010-024132-41. Studiennummer des Sponsors: BO21223. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01332968, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
350.	WHO ICTRP 2020. A Study of Obinutuzumab(GA101) in Combination With High-Dose Methylprednisolone(HDMP) in Chronic Lymphocytic Leukemia(CLL) Patients (GA101 & HDMP): NCT02229422. Studiennummer des Sponsors: 140396. University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02229422, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
351.	WHO ICTRP 2020. A Study of Pinatuzumab Vedotin (DCDT2980S) Combined With Rituximab or Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) Combined With Rituximab or Obinutuzumab in Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL): NCT01691898 / 2011-004377-84. Studiennummer des Sponsors: GO27834. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01691898, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
352.	WHO ICTRP 2020. A Study of Polatuzumab Vedotin in Combination With Rituximab or Obinutuzumab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone in Participants With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT01992653 / 2013-003541-42. Studiennummer des Sponsors: GO29044. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01992653, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
353.	WHO ICTRP 2020. A Study of RO6958688 in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Carcinoembryonic Antigen Positive Solid Tumors: NCT02324257 / 2014-003075-30. Studiennummer des Sponsors: BP29541 RG7802. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02324257, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
354.	WHO ICTRP 2020. A Study of RO7172508 in Patients With Locally Advanced and/or Metastatic CEA-Positive Solid Tumors: NCT03539484. Studiennummer des Sponsors: BP40092. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03539484, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
355.	WHO ICTRP 2020. A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL): 2017-004699-77. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-GB, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
356.	WHO ICTRP 2020. A Study of Venetoclax in Combination With Obinutuzumab in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT01685892 / 2012-002038-34. Studiennummer des Sponsors: GP28331. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:	A2

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685892, abgerufen am: 16.02.2021.	
357.	WHO ICTRP 2020. A Study of Venetoclax in Combination With Bendamustine + Rituximab or Bendamustine + Obinutuzumab in Participants With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): NCT01671904 / 2012-002351-42. Studiennummer des Sponsors: GO28440. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671904, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
358.	WHO ICTRP 2020. A Study to Assess the Safety and Tolerability of Atezolizumab in Combination With Other Immune-Modulating Therapies in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT02174172 / 2014-000812-33. Studiennummer des Sponsors: GO29322. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02174172, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
359.	WHO ICTRP 2020. A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + Venetoclax (GDC-0199) Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT02242942. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02242942, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
360.	WHO ICTRP 2020. A Study to Compare the Efficacy and Safety of a Combined Regimen of Venetoclax and Obinutuzumab Versus Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR)/ Bendamustine And Rituximab (BR) in FIT Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) without DEL (17P) or TP53 mutation: 2019-003327-37. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003327-37-ES, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
361.	WHO ICTRP 2020. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Obinutuzumab, an antibody targeting certain types of immune cells, in Patients with Lupus Nephritis: 2015-002022-39. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002022-39-FR, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
362.	WHO ICTRP 2020. A study to evaluate how safe is CC-220, how is the body affected by CC-220, and a preliminary idea on how CC-220 works, when given alone or together with a medicine to treat cancer, in patients with lymphoma that is not responding to treatment or that has re-appeared: 2020-000354-10. Studiennummer des Sponsors: CC-220-NHL-001. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000354-10-DE, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
363.	WHO ICTRP 2020. A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Bendamustine Compared With Bendamustine+Obinutuzumab (GA101) in Participants With Rituximab-Refractory, Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (GADOLIN): NCT01059630 / 2009-015504-25. Studiennummer des Sponsors: GAO4753g GO01297. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01059630, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
364.	WHO ICTRP 2020. A Trial of Obinutuzumab,GDC-0199 Plus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Patients: NCT02558816 / 2014-003740-13. Studiennummer des Sponsors: RC14_0048. Nantes University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02558816, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
365.	WHO ICTRP 2020. Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Initial Therapy of CLL: NCT03580928. Studiennummer des Sponsors: 18-226. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03580928, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
366.	WHO ICTRP 2020. Acalabrutinib and Obinutuzumab for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT04505254. Studiennummer des Sponsors: 2019-1141 NCI-2020-	A2

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	05262. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04505254, abgerufen am: 16.02.2021.	
367.	WHO ICTRP 2020. Acalabrutinib and Venetoclax With or Without Early Obinutuzumab for the Treatment of High Risk, Recurrent, or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma: NCT04169737. Studiennummer des Sponsors: 2019-0565 NCI-2019-06675. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04169737, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
368.	WHO ICTRP 2020. Acalabrutinib in Combination With Anti-CD20 and Venetoclax in Relapsed/Refractory or Untreated CLL/SLL/PLL: NCT02296918. Studiennummer des Sponsors: ACE-CL-003. Acerta Pharma BV (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296918, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
369.	WHO ICTRP 2020. Acalabrutinib With or Without Obinutuzumab in Treating Participants With Early-Stage Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma: NCT03516617. Studiennummer des Sponsors: MC168E NCI-2018-00591 P30CA015083. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03516617, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
370.	WHO ICTRP 2020. An Australasian, phase II, multicentre, randomised, study investigating efficacy and safety for dose reduced fludarabine, cyclophosphamide and intravenous obinutuzumab (G-FC3) versus oral chlorambucil and intravenous obinutuzumab (G-Clb) in previously untreated, comorbid, elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL). Studiennummer des Sponsors: ACTRN12614000376640. Australasian leukemia and lymphoma group (ALLG) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000376640, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
371.	WHO ICTRP 2020. Atezolizumab, Obinutuzumab, and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Relapsed or Refractory Richter Syndrome: NCT02846623. Studiennummer des Sponsors: 2015-1097 NCI-2017-00183. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02846623, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
372.	WHO ICTRP 2020. Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT02427451. Studiennummer des Sponsors: OSU-14266 NCI-2015-00252. Kerry Rogers (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02427451, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
373.	WHO ICTRP 2020. Bendamustine, Obinutuzumab, and Venetoclax in Patients With Untreated Mantle Cell Lymphoma: NCT03872180. Studiennummer des Sponsors: IRB00102827 NCI-2018-00995 Winship4363-18 ML40204. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872180, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
374.	WHO ICTRP 2020. Bendamustine, Obinutuzumab, and Dexamethasone in Older Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma: NCT02420210. Studiennummer des Sponsors: IRB14-1120 NCI-2015-00355 P30CA014599. University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02420210, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
375.	WHO ICTRP 2020. Bendamustine + Obinutuzumab Induction With Obinutuzumab Maintenance in Untreated Mantle Cell Lymphoma: NCT03311126. Studiennummer des Sponsors: UW16086 2017-0609 NCI-2017-01729 A534260 SMPH\MEDICINE\HEM-ONC Protocol Version 11/18/2019. University of Wisconsin, Madison (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311126, abgerufen am: 16.02.2021.	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
376.	WHO ICTRP 2020. BGB 3111 in Combination With Obinutuzumab in Participants With B-Cell Lymphoid Malignancies: NCT02569476. Studiennummer des Sponsors: BGB-3111_GA101_Study_001. BeiGene (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02569476, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
377.	WHO ICTRP 2020. Chemotherapy-free combination of Copanlisib with: 2018-004038-13. Klinikum der Universität München (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004038-13-DE, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
378.	WHO ICTRP 2020. CLL Induction Treatment With Venetoclax and Ibrutinib, Followed by Ibrutinib and Obinutuzumab in Patients With MRD: NCT04639362 / 2019-002528-34. Studiennummer des Sponsors: HO158. Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04639362, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
379.	WHO ICTRP 2020. CLLR3: Bendamustine + GA101 (BG) in Relapsed or Refractory CLL Followed by GA101 Maintenance for Responding Patients: NCT02320383. Munich Municipal Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02320383, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
380.	WHO ICTRP 2020. Combination of Obinutuzumab and Venetoclax in Relapsed or Refractory DLBCL: NCT02987400 / 2016-001760-10. Studiennummer des Sponsors: AGMT_NHL-15B. Arbeitsgemeinschaft medikamentoese Tumortherapie (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987400, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
381.	WHO ICTRP 2020. Combination of PCI-32765 With Obinutuzumab in Untreated Follicular Lymphoma: NCT02689869 / 2014-005164-15. Ludwig-Maximilians - University of Munich (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689869, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
382.	WHO ICTRP 2020. Duvelisib With Obinutuzumab in Patients With CLL/SLL Previously Treated With a BTKi (SYNCHRONY): NCT02292225. Studiennummer des Sponsors: IPI-145-18. Verastem, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292225, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
383.	WHO ICTRP 2020. Effect of treatment of patients with CLL/SLL with venetoclax and ibrutinib induction followed by ibrutinib and obinutuzumab in patients with residual disease: 2019-002528-34. HOVON Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002528-34-NL, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
384.	WHO ICTRP 2020. Efficacity of Idelalisib and Obinutuzumab in Patient With Relapsed Refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia: NCT02962401. Studiennummer des Sponsors: RemodelWM3. French Innovative Leukemia Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02962401, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
385.	WHO ICTRP 2020. Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Obinutuzumab Compared to Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT01980875 / 2013-004551-20. Studiennummer des Sponsors: GS-US-312-0118. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01980875, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
386.	WHO ICTRP 2020. Efficacy and Safety of Obinutuzumab Preemptive Treatment at the Time of the Molecular Relapse After First Line Immunochemotherapy With Autologous Stem Cell: NCT03229382 / 2015-005439-41. Studiennummer des Sponsors: ML29157. Polish Lymphoma Research Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229382, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
387.	WHO ICTRP 2020. Efficacy of Upfront and Maintenance Obinutuzumab in Mantle Cell	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	Lymphoma Treated by DHAP and MRD Driven Maintenance: NCT02896582. Studiennummer des Sponsors: LyMa101. The Lymphoma Academic Research Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02896582, abgerufen am: 16.02.2021.	
388.	WHO ICTRP 2020. Elevate CLL TN: Study of Obinutuzumab + Chlorambucil, Acalabrutinib (ACP-196) + Obinutuzumab, and Acalabrutinib in Subjects With Previously Untreated CLL: NCT02475681. Studiennummer des Sponsors: ACE-CL-007. Acerta Pharma BV (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475681, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
389.	WHO ICTRP 2020. Entospletinib and Obinutuzumab in Treating Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Non-Hodgkin Lymphoma: NCT03010358. Studiennummer des Sponsors: STUDY00016140 NCI-2016-02029. Alexey Danilov, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03010358, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
390.	WHO ICTRP 2020. Evaluation of a treatment with bendamustine, followed by obinutuzumab, acalabrutinib and venetoclax in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia: 2017-003133-28. Universität zu Köln (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003133-28-DE, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
391.	WHO ICTRP 2020. Evaluation of a treatment with bendamustine, followed by obinutuzumab: 2018-003270-27. Universität zu Köln B.1.2 (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003270-27-DE, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
392.	WHO ICTRP 2020. Evaluation of Atezolizumab-Venetoclax-Obinutuzumab Combination in Relapse/Refractory Lymphomas: NCT03276468. Studiennummer des Sponsors: GATA. The Lymphoma Academic Research Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03276468, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
393.	WHO ICTRP 2020. EVALUATION OF EFFICACY AND SAFETY OF OBINUTUZUMAB PREEMPTIVE TREATMENT AT THE TIME OF THE MOLECULAR RELAPSE AFTER FIRST LINE IMMUNOCHEMOTHERAPY WITH AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION IN MANTLE CELL LYMPHOMA PATIENTS. OPERA PLRG-10 TRIAL (ML29157): 2015-005439-41. Polish Lymphoma Research Group (PLRG) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005439-41-PL, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
394.	WHO ICTRP 2020. First line therapy of patients < 60 years suffering from advanced follicular lymphoma who are not in the state of health for the standard immunochemotherapy or for all patients = 60 years. It is a forward-looking comparison of two therapy schemes wherein the patients are assigned to the particular test group according to a special mathematical based principle. In arm 1 only GA 101 and in arm 2 GA 101 and Bendamustin is administered. After the initial therapy only GA 101 is given in both arms: 2016-000755-27. Klinikum der Universität München (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000755-27-DE, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
395.	WHO ICTRP 2020. FT516 in Subjects With Advanced Hematologic Malignancies: NCT04023071. Fate Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04023071, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
396.	WHO ICTRP 2020. FT596 as a Monotherapy and in Combination With Anti-CD20 Monoclonal Antibodies: NCT04245722. Fate Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04245722, abgerufen am: 16.02.2021.	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
397.	WHO ICTRP 2020. GA In NEwly Diagnosed Diffuse Large B Cell Lymphoma: NCT01659099. The Lymphoma Academic Research Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01659099, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
398.	WHO ICTRP 2020. GA101-miniCHOP Regimen for the Treatment of Elderly Unfit Patients With Diffuse Large B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT02495454 / 2014-005697-10. Studiennummer des Sponsors: FIL_GAEL. Fondazione Italiana Linfomi ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02495454, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
399.	WHO ICTRP 2020. Gazyva Infusion Reaction Investigation: NCT03529227. Healthy Future (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03529227, abgerufen am: 16.02.2021.	A6
400.	WHO ICTRP 2020. Gazyvaro and Low Dose Radiotherapy in Early Stage Follicular Lymphoma: NCT03341520 / 2016-002059-89. Heidelberg University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03341520, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
401.	WHO ICTRP 2020. Gazyvaro Targeting Tumor Promoting, Regulatory B-cells in Solid Tumors: 2019-000914-12. University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000914-12-DE, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
402.	WHO ICTRP 2020. Ibrutinib in Combination With GA101 (Obinutuzumab) in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients: NCT02315768. University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02315768, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
403.	WHO ICTRP 2020. Ibrutinib, Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Obinutuzumab in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT02629809. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02629809, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
404.	WHO ICTRP 2020. Lenalidomide and Obinutuzumab for Previously Untreated CLL: NCT02371590. University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02371590, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
405.	WHO ICTRP 2020. Lenalidomide and Obinutuzumab in Treating Patients With Recurrent or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma: NCT02225275. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02225275, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
406.	WHO ICTRP 2020. Maintenance Obinutuzumab in Treating Patients With Central Nervous System Lymphoma Who Have Achieved a Complete Response: NCT02498951. OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02498951, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
407.	WHO ICTRP 2020. Naptumomab Estafenatox in Combination With Durvalumab in Subjects With Selected Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT03983954. Studiennummer des Sponsors: 127-CL-01. NeoTX Therapeutics Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03983954, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
408.	WHO ICTRP 2020. Neuroimaging in Patients Undergoing TMS for Depression: NCT02974296. New York State Psychiatric Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02974296, abgerufen am: 16.02.2021.	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
409.	WHO ICTRP 2020. Obinutuzumab, High Dose Methylprednisolone (HDMP), and Lenalidomide for the Treatment of Patients With Richter's Syndrome: NCT03113695. University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03113695, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
410.	WHO ICTRP 2020. Obinutuzumab, Venetoclax, and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma: NCT02992522. Beth Christian (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02992522, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
411.	WHO ICTRP 2020. Obinutuzumab and ICE Chemotherapy in Refractory/Recurrent CD20+ Mature NHL: NCT02393157. Studiennummer des Sponsors: L-11,392. New York Medical College (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393157, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
412.	WHO ICTRP 2020. Obinutuzumab and Lenalidomide in Treating Patients With Previously Untreated Stage II-IV Grade 1-3a Follicular Lymphoma: NCT02871219. Studiennummer des Sponsors: 2015-0464 NCI-2016-01506 P30CA016672. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02871219, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
413.	WHO ICTRP 2020. ObinutuzuMab AtezOlizumab and VenetocLax in RichTer transfOrmation: NCT04082897. Studiennummer des Sponsors: MOLTO. Niguarda Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04082897, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
414.	WHO ICTRP 2020. Obinutuzumab Containing Conditioning Regimen for Patients With Poor Risk CLL or Richter's Transformation Requiring Allogeneic Stem Cell Transplantation: NCT03153514 / 2015-000568-32. Studiennummer des Sponsors: CLLTX1 ML29747. German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03153514, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
415.	WHO ICTRP 2020. Obinutuzumab in cGVHD After Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: NCT02867384. Studiennummer des Sponsors: 16-256. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02867384, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
416.	WHO ICTRP 2020. Obinutuzumab in Combination With GDP Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma: NCT02750670. Studiennummer des Sponsors: OZM-073 ML29885. University Health Network, Toronto (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02750670, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
417.	WHO ICTRP 2020. Obinutuzumab in Combination With Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Mantle Cell Lymphoma: NCT02736617. Studiennummer des Sponsors: STUDY00015255 NCI-2016-00398. OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02736617, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
418.	WHO ICTRP 2020. Obinutuzumab plus bendamustine therapy in patients with relapsed follicular lymphoma: a single armed. Studiennummer des Sponsors: JPRN-jRCTs041190084. Hirokazu Nagai (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041190084, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
419.	WHO ICTRP 2020. Obinutuzumab With High-dose Ibrutinib for the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With Progressive Disease on Single Agent Ibrutinib: NCT02611908. Studiennummer des Sponsors: 151231. Michael Choi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02611908, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
420.	WHO ICTRP 2020. Observational Study: Safety and Effectiveness of Obinutuzumab in Chronic Lymphocytic Leukemia in Argentina: NCT03059251. Hoffmann-La Roche	A6

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	(Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03059251, abgerufen am: 16.02.2021.	
421.	WHO ICTRP 2020. Phase 1b Safety and Efficacy Study of TRU-016: NCT01644253. Aptevo Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01644253, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
422.	WHO ICTRP 2020. Phase II Study With Ga101-DHAP as Induction Therapy in Relapsed/Refractory DLBCL Patients: NCT02374424. Fondazione Italiana Linfomi ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02374424, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
423.	WHO ICTRP 2020. Phase II Trial GA101 Inbrutinib B CLL: NCT02666898. French Innovative Leukemia Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02666898, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
424.	WHO ICTRP 2020. Phase II Venetoclax, Obinutuzumab and Bendamustine in High Tumor Burden Follicular Lymphoma as Front Line Therapy: NCT03113422. PrECOG, LLC. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03113422, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
425.	WHO ICTRP 2020. Research study to determine whether a drug called obinutuzumab given to persons with relapsed and refractory Waldenström Macroglobulinemia in induction therapy followed by two years of maintenance is safe and efficacious: 2016-005053-20. Polish Myeloma Consortium (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005053-20-PL, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
426.	WHO ICTRP 2020. Rituximab, Pembrolizumab, and Obinutuzumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma or Diffuse Large B Cell Lymphoma: NCT03401853. Studiennummer des Sponsors: 9469 NCI-2017-02361 P30CA015704 RG1717070. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03401853, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
427.	WHO ICTRP 2020. Safety and Efficacy of the Combination of Tirabrutinib and Entospletinib With and Without Obinutuzumab in Adults With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): NCT02983617 / 2016-002768-15. Studiennummer des Sponsors: GS-US-401-2076 CLLRUmbrella2. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02983617, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
428.	WHO ICTRP 2020. Safety and Efficacy of the Combination of Tirabrutinib and Idelalisib With and Without Obinutuzumab in Adults With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): NCT02968563 / 2015-003909-42. Studiennummer des Sponsors: GS-US-401-1958 CLLRUmbrella1. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02968563, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
429.	WHO ICTRP 2020. Sequential Regimen of Bendamustin [B] Followed by GA101 and Ibrutinib [I] in CLL Patients: NCT02968563 / 2015-003909-42. Studiennummer des Sponsors: GS-US-401-1958 CLLRUmbrella1. German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345863, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
430.	WHO ICTRP 2020. Sequential Regimen of Bendamustin-Debulking Followed by Obinutuzumab, Acalabrutinib and Venetoclax in Patients With Relapsed/Refractory CLL: NCT03787264. Studiennummer des Sponsors: CLL2-BAAG. German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03787264, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
431.	WHO ICTRP 2020. Sequential Regimen of Bendamustine Followed by Obinutuzumab (GA101), Zanubrutinib (BGB-3111) and Venetoclax (ABT-199) in Patients With Relapsed/Refractory CLL: NCT04515238 / 2018-003270-27. Studiennummer des Sponsors:	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	CLL2-BZAG. German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04515238, abgerufen am: 16.02.2021.	
432.	WHO ICTRP 2020. Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by ABT-199 and GA101-Induction and -Maintenance in CLL (CLL2-BAG): NCT02401503 / 2014-000580-40. Studiennummer des Sponsors: CLL2-BAG. German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02401503, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
433.	WHO ICTRP 2020. Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by CAL-101 and GA101-Induction and -Maintenance in CLL (CLL2-BCG): NCT02445131 / 2014-000582-47. Studiennummer des Sponsors: CLL2-BCG. German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445131, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
434.	WHO ICTRP 2020. Study Evaluating Safety and Efficacy of INCB050465 Combined With Bendamustine and Obinutuzumab in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (CITADEL-102): NCT03039114. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03039114, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
435.	WHO ICTRP 2020. Study of Ibrutinib & Obinutuzumab With/Without CHOP for Richter's Transformation or Richter's Syndrome Patients: NCT03145480. Northwell Health (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03145480, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
436.	WHO ICTRP 2020. Study of OBINUTUZUMAB Combined to LENALIDOMIDE for the Treatment of Relapsed/Refractory Follicular and Aggressive B-cell Lymphoma: NCT01582776. The Lymphoma Academic Research Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01582776, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
437.	WHO ICTRP 2020. Study of Zanubrutinib, Obinutuzumab, and Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Leukemia (SLL): NCT03824483. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03824483, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
438.	WHO ICTRP 2020. Study to determine the recommended dose, the safety and the efficacy of lenalidomide administered in association with obinutuzumab (GA101) for the treatment of relapsed/refractory B-cell Lymphoma: 2011-005150-62. LYSARC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005150-62-BE, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
439.	WHO ICTRP 2020. TGR-1202, a PI3K Delta Inhibitor, in Combination With Obinutuzumab and Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): NCT02100852. TG Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02100852, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
440.	WHO ICTRP 2020. Therapy of Nodal Follicular Non-Hodgkin Lymphoma (WHO grade 1/2) in Clinical Stage I/II using Response Adapted Involved Site Radiotherapy in Combination with Gazyvaro - GAZyvaro and response Adapted Involved-site Radiotherapy: 2016-002059-89. Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Medical Faculty represented by University Hospital Heidelberg (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002059-89-DE, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
441.	WHO ICTRP 2020. Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL: NCT02758665. University of Ulm (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758665, abgerufen am: 16.02.2021.	A2

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
442.	WHO ICTRP 2020. Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies: 2015-004936-36. University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-AT, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
443.	WHO ICTRP 2020. Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies: 2015-004936-36. University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-SE, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
444.	WHO ICTRP 2020. Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies: 2015-004936-36. University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-DE, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
445.	WHO ICTRP 2020. Venetoclax and Obinutuzumab for Relapsed/Refractory Primary CNS Lymphoma: NCT04073147. Klinikum Stuttgart (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04073147, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
446.	WHO ICTRP 2020. Venetoclax-Obinutuzumab +/- Ibrut in R/R CLL: NCT04560322. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04560322, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
447.	WHO ICTRP 2021. A Chemotherapy-free Combination of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, Ibrutinib in Combination With GA 101 in Patients With Previously Untreated Follicular Lymphoma and a High Tumor Burden. Studiennummer des Sponsors: DRKS00010504. Ludwig-Maximilians - University of Munich (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010504, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
448.	WHO ICTRP 2021. A Clinical Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination with Atezolizumab and Obinutuzumab in Richter Transformation of Cronic Lymphocitic Leukemia: 2018-005028-40. Studiennummer des Sponsors: MOLTO. AZIENDA OSPEDALIERA AO OSPEDALE NIGUARDA CA' GRANDA (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-005028-40-IT, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
449.	WHO ICTRP 2021. A clinical trial to study the beneficial effects of the drug memantine for patients with parkinsonism. Studiennummer des Sponsors: CTRI/2016/08/007159. SRM University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/08/007159, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
450.	WHO ICTRP 2021. A Dose Escalation Study of Glofitamab (RO7082859) as a Single Agent and in Combination With Obinutuzumab, Administered After a Fixed, Single Pre-Treatment Dose of Obinutuzumab in Participants With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT03075696 / 2016-001185-28. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03075696, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
451.	WHO ICTRP 2021. A Dose-Finding and Efficacy Study of Venetoclax, CC-486, and Obinutuzumab in Follicular Lymphoma: NCT04722601. Studiennummer des Sponsors: IRB20-0986. University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04722601, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
452.	WHO ICTRP 2021. A Multicentre, Phase III, Open Label, Randomized Study in Previously Untreated Patients With Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma Evaluating	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	the Benefit of GA101 (RO5072759) + Chemotherapy Compared to Rituximab + Chemotherapy Followed by GA101 or Rituximab Maintenance Therapy in Responders. Studiennummer des Sponsors: DRKS00003834. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003834, abgerufen am: 16.02.2021.	
453.	WHO ICTRP 2021. A Phase 3 Multicenter, Randomized, Prospective, Open-label Trial of Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab Plus Venetoclax (RVe) Versus Obinutuzumab (GA101) Plus Venetoclax (GVe) Versus Obinutuzumab Plus Ibrutinib Plus Venetoclax (GIVe) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation. Studiennummer des Sponsors: DRKS00011771. German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011771, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
454.	WHO ICTRP 2021. A Phase Ib, Open-Label Study Evaluating The Safety And Pharmacokinetics Of GDC-0199 (ABT-199) In Combination With Rituximab (R) or Obinutuzumab (G) Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine And Prednisone (Chop) In Patients With B-Cell Non-Hodgkins Lymphoma (NHL) and DLBCL. Studiennummer des Sponsors: DRKS00008773. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008773, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
455.	WHO ICTRP 2021. A Phase Ib Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Cibisatamab in Combination With Atezolizumab After Pretreatment With Obinutuzumab in Participants With Previously Treated Metastatic Colorectal Adenocarcinoma: NCT03866239 / 2018-003198-93. Studiennummer des Sponsors: CO40939. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03866239, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
456.	WHO ICTRP 2021. A PHASE Ib STUDY OF THE SAFETY AND PHARMACOLOGY OF MPDL3280A ADMINISTERED WITH OBINUTUZUMAB IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA AND DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA. Studiennummer des Sponsors: DRKS00007129. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007129, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
457.	WHO ICTRP 2021. A Phase II Study of the BRAF Inhibitor, Vemurafenib, Plus Obinutuzumab in Patients With Previously Untreated Classical Hairy Cell Leukemia: NCT03410875. Studiennummer des Sponsors: 17-513. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03410875, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
458.	WHO ICTRP 2021. A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF OBINUTUZUMAB IN PATIENTS WITH ISN/RPS 2003 CLASS III OR IV LUPUS NEPHRITIS. Studiennummer des Sponsors: PER-007-20. F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD., (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-007-20, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
459.	WHO ICTRP 2021. A PHASE III, MULTICENTER, OPEN-LABEL, RANDOMIZED TRIAL COMPARING THE EFFICACY OF GA101 (RO5072759) IN COMBINATION WITH CHOP (G-CHOP) VERSUS RITUXIMAB AND CHOP (R-CHOP). Studiennummer des Sponsors: PER-004-13. F. Hoffmann La Roche Ltd / Genentech Inc, (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-004-13, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
460.	WHO ICTRP 2021. A Phase III Study Evaluating Glofitamab in Combination With Gemcitabine + Oxaliplatin vs Rituximab in Combination With Gemcitabine + Oxaliplatin in Participants With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: NCT04408638 /	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	2020-001021-31. Studiennummer des Sponsors: GO41944. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04408638, abgerufen am: 16.02.2021.	
461.	WHO ICTRP 2021. A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of obinutuzumab (Gazyvaro) followed by obinutuzumab and venetoclax, followed by either standard venetoclax maintenance or MRD guided venetoclax maintenance in first-line patients with CLL and unfit for FCR-like regimens. Studiennummer des Sponsors: NTR6043. HOVON data center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6043, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
462.	WHO ICTRP 2021. A prospective, open-label, multicenter phase-II trial to evatuate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 and ibrutinib followed by ibrutinib and GA101 maintenance in CLL patients. Studiennummer des Sponsors: DRKS00007710. Universität zu Köln (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007710, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
463.	WHO ICTRP 2021. A Prospective, Open-label, Multicentre Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Physically Fit or Unfit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Cll) With tp53 Deletion (17p-) and/or Mutation. Studiennummer des Sponsors: DRKS00011773. University of Ulm (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011773, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
464.	WHO ICTRP 2021. A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTI-CENTER STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF OBINUTUZUMAB IN PATIENTS WITH ISN/RPS. Studiennummer des Sponsors: PER-039-16. F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD., (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-039-16, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
465.	WHO ICTRP 2021. A Safety and Preliminary Efficacy Study of CC-99282 in Combination With Obinutuzumab in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: NCT04434196 / 2019-003228-18. Studiennummer des Sponsors: CC-99282-CLL-001 U1111-1251-4261. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04434196, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
466.	WHO ICTRP 2021. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Participants With Primary Membranous Nephropathy: NCT04629248 / 2020-003233-38. Studiennummer des Sponsors: WA41937. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04629248, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
467.	WHO ICTRP 2021. A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Mosunetuzumab + Lenalidomide, Glofitamab + Lenalidomide, and Glofitamab + Lenalidomide + Obinutuzumab in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: NCT04246086 / 2019-004291-20. Studiennummer des Sponsors: CO41942. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04246086, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
468.	WHO ICTRP 2021. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Glofitamab or Mosunetuzumab in Combination With Gemcitabine Plus Oxaliplatin in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and High-Grade Large B-Cell Lymphoma: NCT04313608. Studiennummer des Sponsors: GO41943. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04313608, abgerufen am: 16.02.2021.	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
469.	WHO ICTRP 2021. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Atezolizumab in Combination With Obinutuzumab Plus Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: NCT02631577 / 2015-002467-42. Studiennummer des Sponsors: BO29562. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631577, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
470.	WHO ICTRP 2021. A Study of Glofitamab in Combination With Rituximab or Obinutuzumab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP) in Participants With Non-Hodgkin Lymphomas and Participants With DLBCL: NCT03467373 / 2017-003648-18. Studiennummer des Sponsors: NP40126. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03467373, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
471.	WHO ICTRP 2021. A Study of Ibrutinib + Obinutuzumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT02537613. Studiennummer des Sponsors: 15-283. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02537613, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
472.	WHO ICTRP 2021. A Study of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin, and Lenalidomide in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab in Combination With Polatuzumab Vedotin and Lenalidomide in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT02600897 / 2015-001999-22. Studiennummer des Sponsors: GO29834. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600897, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
473.	WHO ICTRP 2021. A Study of Obinutuzumab Evaluating Efficacy, Safety and Cost of Disease Management in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities: NCT02915224. Studiennummer des Sponsors: ML30133. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02915224, abgerufen am: 16.02.2021.	A6
474.	WHO ICTRP 2021. A Study of Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) in Combination With Rituximab or Obinutuzumab Plus Bendamustine in Participants With Relapsed or Refractory Follicular or Diffuse Large B-Cell Lymphoma: NCT02257567 / 2014-001361-28. Studiennummer des Sponsors: GO29365. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02257567, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
475.	WHO ICTRP 2021. A Study of RO7293583 in Participants With Unresectable Metastatic Tyrosinase Related Protein 1 (TYRP1)-Positive Melanomas: NCT04551352 / 2020-000793-18. Studiennummer des Sponsors: BP42169. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04551352, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
476.	WHO ICTRP 2021. A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL): 2017-004699-77. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-SE, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
477.	WHO ICTRP 2021. A Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL): NCT03462719 / 2017-004699-77. Studiennummer des Sponsors: CR108428 54179060CLL3011. Janssen Research & Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03462719, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
478.	WHO ICTRP 2021. A Study on Limiting Treatment Time With Acalabrutinib Combined	A2

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	With Obinutuzumab in People With CLL or SLL: NCT04722172. Studiennummer des Sponsors: 20-503. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04722172, abgerufen am: 16.02.2021.	
479.	WHO ICTRP 2021. A Study to Compare the Efficacy and Safety of a Combined Regimen of Venetoclax and Obinutuzumab Versus Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR)/ Bendamustine And Rituximab (BR) in FIT Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without DEL (17P) or TP53 Mutation: NCT04285567 / 2019-003327-37. Studiennummer des Sponsors: CO41685. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04285567, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
480.	WHO ICTRP 2021. A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + GDC-0199 Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. Studiennummer des Sponsors: DRKS00007642. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007642, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
481.	WHO ICTRP 2021. A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-Tumor Activity of RO7227166 in Combination With Obinutuzumab and in Combination With Glofitamab Following a Pre-Treatment Dose of Obinutuzumab Administered in Participants With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT04077723 / 2019-000416-28. Studiennummer des Sponsors: BP41072. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04077723, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
482.	WHO ICTRP 2021. A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Obinutuzumab In Patients With ISN/RPS 2003 Class III Or IV Lupus Nephritis: NCT04221477 / 2019-004034-42. Studiennummer des Sponsors: CA41705. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04221477, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
483.	WHO ICTRP 2021. A Study to Evaluate Glofitamab as Single Agent Administered After Pretreatment With Obinutuzumab in Chinese Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: NCT04657302. Studiennummer des Sponsors: YO42610. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04657302, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
484.	WHO ICTRP 2021. An Open-label, Multi-centre, Randomized, Phase Ib Study to Investigate the Safety and Efficacy of RO5072759 Given in Combination With CHOP, FC or Bendamustine Chemotherapy in Patients With CD20+ B-cell Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma. Studiennummer des Sponsors: DRKS00003833. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003833, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
485.	WHO ICTRP 2021. An Open-Label, Single Arm Study of Obinutuzumab Short Duration Infusion in Patients With Previously Untreated Advanced Follicular Lymphoma: NCT03817853. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03817853, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
486.	WHO ICTRP 2021. An Open-Label Phase lB Study of Glofitamab and Atezolizumab or Polatuzumab Vedotin in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT03533283. Studiennummer des Sponsors: NP39488. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03533283, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
487.	WHO ICTRP 2021. CC-486, Lenalidomide, and Obinutuzumab for the Treatment of Recurrent or Refractory CD20 Positive B-cell Lymphoma: NCT04578600. Studiennummer des Sponsors: 1548998 NCI-2020-05946 UCDCC#282 P30CA093373. Joseph Tuscano	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	(Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04578600, abgerufen am: 16.02.2021.	
488.	WHO ICTRP 2021. Chemotherapy free treatment with venetoclax and obinutuzumab for relapsed. Studiennummer des Sponsors: DRKS00017615. Klinikum der Landeshauptstadt Stuttgart (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00017615, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
489.	WHO ICTRP 2021. Direct Tumor Microinjection and FDG-PET in Testing Drug Sensitivity in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma, Hodgkin Lymphoma, or Stage IV Breast Cancer: NCT03432741. Studiennummer des Sponsors: MC1689 NCI-2018-00149 P30CA015083. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03432741, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
490.	WHO ICTRP 2021. Dose Escalation and Dose Expansion Study of Tirabrutinib in Combination With Other Targeted Anti-cancer Therapies in Adults With B-cell Malignancies: NCT02457598 / 2015-000834-30. Studiennummer des Sponsors: GS-US-401-1757. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02457598, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
491.	WHO ICTRP 2021. Human IL-15 (rhIL-15) and Obinutuzumab for Relapsed and Refractory Chronic Lymphocyte Leukemia: NCT03759184. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03759184, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
492.	WHO ICTRP 2021. Ibrutinib and Obinutuzumab With or Without Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT03701282. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03701282, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
493.	WHO ICTRP 2021. Ibrutinib Monotherapy Versus Fixed-duration Venetoclax Plus Obinutuzumab Versus Fixed-duration Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL): NCT04608318 / 2019-003854-99. Studiennummer des Sponsors: CLL17. German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04608318, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
494.	WHO ICTRP 2021. Ibrutinib, Obinutuzumab and Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT03755947. Grupo Cooperativo de Hemopatías Malignas (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755947, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
495.	WHO ICTRP 2021. Idelalisib+Obinutuzumab in Patients With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma: NCT03890289. Fondazione Italiana Linfomi ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03890289, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
496.	WHO ICTRP 2021. Induction Therapy for Lupus Nephritis With no Added Oral Steroids: A Trial Comparing Oral Corticosteroids Plus Mycophenolate Mofetil (MMF) Versus Obinutuzumab and MMF: NCT04702256. Studiennummer des Sponsors: AOM19363. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04702256, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
497.	WHO ICTRP 2021. Lenalidomide and Obinutuzumab in Treating Patients With Relapsed Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: NCT01995669. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01995669, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
498.	WHO ICTRP 2021. Obinutuzumab, Ibrutinib, and Venetoclax for the Treatment of Previously Untreated Stage II-IV Follicular Lymphoma: NCT04450173. Joseph Tuscano	A1

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
	(Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04450173, abgerufen am: 16.02.2021.	
499.	WHO ICTRP 2021. Obinutuzumab and Ibrutinib as Front Line Therapy in Treating Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphomas: NCT03198026. Studiennummer des Sponsors: 17P.176. Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03198026, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
500.	WHO ICTRP 2021. Obinutuzumab in Combination With Venetoclax in Previously Untreated Follicular Lymphoma Patients: NCT02877550 / 2017-001175-23. Studiennummer des Sponsors: SAKK 35/15. Swiss Group for Clinical Cancer Research (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02877550, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
501.	WHO ICTRP 2021. Obinutuzumab in Marginal Zone Lymphoma: NCT03322865 / 2017-003149-56. Studiennummer des Sponsors: OLYMP-1. Christian Buske (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03322865, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
502.	WHO ICTRP 2021. Obinutuzumab With or Without Umbralisib, Lenalidomide, or Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Grade I-IIIa Follicular Lymphoma: NCT03269669. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03269669, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
503.	WHO ICTRP 2021. Observational Study to Monitor Safety and Effectiveness of Obinutuzumab in Follicular Lymphoma or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT03374137. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03374137, abgerufen am: 16.02.2021.	A6
504.	WHO ICTRP 2021. Phase 1 Study of Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Revlimid in Combination With Polatuzumab (ViPOR-P) in Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma: NCT04739813. Studiennummer des Sponsors: 210014 21-C-0014. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04739813, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
505.	WHO ICTRP 2021. Rescue treatment with the monoclonal anti CD20-antibody Obinutuzumab (GA101) in combination with PixantrOne for the treatment of patients with relapsed Aggressive B-cell Lymphoma. Studiennummer des Sponsors: DRKS00009416. Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009416, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
506.	WHO ICTRP 2021. Study of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With Venetoclax (ABT-199), With and Without Obinutuzumab (GA101) Versus Chemoimmunotherapy for Previously Untreated CLL: NCT03836261. Acerta Pharma BV (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03836261, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
507.	WHO ICTRP 2021. Study of Lenalidomide, Venetoclax and Obinutuzumab in Patients With Treatment-Naïve Follicular Lymphoma: NCT03980171. Peter MacCallum Cancer Centre, Australia (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03980171, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
508.	WHO ICTRP 2021. Study of Oral Venetoclax Tablets in Combination With Intravenous Obinutuzumab Injection to Assess Achievement of Best Response in Adult Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT04655261. Studiennummer des Sponsors: P20-486. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04655261, abgerufen am: 16.02.2021.	A2

Nr.	Referenz	Ausschluss-grund
509.	WHO ICTRP 2021. Testing The Addition of a New Anti-cancer Drug, Venetoclax, to the Usual Treatment (Ibrutinib and Obinutuzumab) in Untreated, Older Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT03737981. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737981, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
510.	WHO ICTRP 2021. Testing the Effects of Early Treatment With Venetoclax and Obinutuzumab Versus Delayed Treatment With Venetoclax and Obinutuzumab for Newly Diagnosed Patients With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma Who Do Not Have Symptoms, the EVOLVE CLL/SLL Study: NCT04269902. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04269902, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
511.	WHO ICTRP 2021. The Combination of Venetoclax and Obinutuzumab in People With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): NCT04447768. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04447768, abgerufen am: 16.02.2021.	A2
512.	WHO ICTRP 2021. The Effect of Early Initiation of SGLT2 Inhibitors in Reducing Heart Failure Events After MI. Studiennummer des Sponsors: TCTR20200306004. Faculty of Medicine, Chiang Mai University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20200306004, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
513.	WHO ICTRP 2021. Therapy with obinutuzumab for patients with lymphoma. Studiennummer des Sponsors: NTR5110. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5110, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
514.	WHO ICTRP 2021. Therapy with obinutuzumab for patients with lymphoma. Studiennummer des Sponsors: NTR5317. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5317, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
515.	WHO ICTRP 2021. Treatment by a Bispecific CD3xCD20 Antibody for Relapse/Refractory Lymphomas After CAR T-cells Therapy: NCT04703686. Studiennummer des Sponsors: BiCAR. The Lymphoma Academic Research Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04703686, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
516.	WHO ICTRP 2021. Ublituximab + TGR-1202 Compared to Obinutuzumab + Chlorambucil in Patients With Untreated and Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT02612311. TG Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02612311, abgerufen am: 16.02.2021.	A3
517.	WHO ICTRP 2021. Untreated FolliculaR Lymphoma Treated With OBinituzumAb in a Non-interventional Study (URBAN): NCT04034056. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04034056, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
518.	WHO ICTRP 2021. Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Revlimid (ViPOR) in Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma: NCT03223610. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03223610, abgerufen am: 16.02.2021.	A1
519.	WHO ICTRP 2021. Venetoclax With Obinutuzumab and Magrolimab (VENOM) in Relapsed and Refractory Indolent B-cell Malignancies: NCT04599634. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04599634, abgerufen am: 16.02.2021.	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-64 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-64 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-64 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLL11

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Studienziel:** • Nachweis einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Überlegenheit, in Bezug auf PFS bei nicht vorbehandelten Patienten mit CLL und Begleiterkrankungen, von - Obinutuzumab+Chlorambucil (G-Clb) gegenüber einer Chlorambucil Monotherapie (Clb) (Stufe 1a) - Rituximab+Chlorambucil (R-Clb) gegenüber Clb (Stufe 1b) - G-Clb gegenüber R-Clb (Stufe 2) **Sekundäre Studienziele:** • Evaluation des PFS (Bewertung durch IRC). • Evaluation des PFS bei Patienten, die eine neue antileukämische Therapie begonnen hatten, bevor Zeichen einer Krankheitsprogression (Progressive disease, PD) erkennbar waren. • Evaluation und Vergleich der Studienarme in Bezug auf: - Gesamtansprechrate (ORR, Overall response rate), CR und PR bei Behandlungsende. - Bestes Gesamtansprechen (BOR, Best overall response) während der Behandlung oder innerhalb von sechs Monaten nach Behandlungsende. - Ereignisfreies Überleben (EFS, Event-free survival). - Krankheitsfreies Überleben (DFS, Disease-free survival) bei Patienten mit CR oder vollständigem Ansprechen mit unvollständiger Wiederherstellung des Blutbildes (CRi). - Dauer des Ansprechens (DOR, Duration of response) bei Patienten mit PR, CR oder CRi • Evaluation der Zeit bis zur erneuten Behandlung/Beginn einer neuen antileukämischen Therapie. • Evaluation und Vergleich des Anteils an Patienten mit molekularer Remission, d. h. mit negativer minimaler Resterkrankung (MRD, Minimal residual disease) in den Studienarmen. • Erfassung und Vergleich des OS in den Studienarmen. • Evaluation und Vergleich der Verträglichkeitsprofile bei Patienten unter G-Clb, R-Clb oder Clb. • Charakterisierung der Pharmakokinetik (PK) von G-Clb. • Evaluation möglicher Zusammenhänge zwischen verschiedenen Baseline-Markern und klinischen Ergebnissen. • Analyse pharmakoökonomischer Parameter in den Studienarmen. • Beurteilung der PRO in den Studienarmen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Hypothesen: Nullhypothese: Zwischen den drei Studienarmen ergibt sich für die Vergleiche von G-Clb mit Clb, R-Clb mit Clb und G-Clb mit R-Clb kein Unterschied bezüglich des PFS. im Gegensatz zur Alternativhypothese: Das PFS unterscheidet sich in den drei Studienarmen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie CLL11 ist eine offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische, zweistufige, klinische Studie der Phase III in einem Parallelgruppendesign mit drei Armen: Clb, R-Clb und G-Clb. Die Randomisierung erfolgte in zwei Stufen, nachdem in einer vorgeschalteten Safety-Run-in-Phase an sechs Patienten, die über 28 Tage mit G-Clb behandelt wurden, die Sicherheit dieser Kombinationstherapie gezeigt werden konnte. In Stufe 1 wurden die Patienten im Verhältnis 2:2:1 in die Studienarme G-Clb, R-Clb oder Clb randomisiert. In Stufe 2 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 in einen der beiden Studienarme G-Clb oder R-Clb randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Im Verlauf der Studie gab es Änderungen im Studienprotokoll. Bei Beginn des randomisierten Studienteils war die Studienprotokoll-Version D von Januar 2010 aktiv. Im weiteren Studienverlauf erfolgten folgende Modifikationen: **Änderungen im Studienprotokoll Version E, 11.2010:** • Ergänzung einer Empfehlung des verblindeten DSMB, Patienten mit einer Lymphozytenzahl > 25×10^9/l eine Prämedikation mit Kortikosteroiden zu verabreichen. • Änderung der Kontrollintervalle des Desoxyribonukleinsäure (DNS)-Monitorings bei Patienten mit abgelaufener HBV-Infektion (d. h. Hepatitis B-Oberflächenantigen (HBsAg) negativ und Antikörper gegen HB-Core-Antigen (anti-HBc) positiv). • Klarstellung von Therapieabbruchgründen. • Präzisierung der CIRS-Einschlusskriterien: Patienten mit CIRS-Score Grad 4 für das Organsystem Augen, Ohren, Nase, Rachen und Larynx konnten als für die Studie geeignet eingestuft werden. **Änderungen im Studienprotokoll Version F, 06.2011:** • Ergänzung einer Kortikosteroid-Prämedikation (100 mg Prednisolon oder 20 mg Dexamethason oder 80 mg Methyl-Prednisolon) für alle Patienten vor der ersten Antikörperinfusion zur Reduzierung des Risikos IRR; Möglichkeit, die Behandlung mit Antihypertensiva an Infusionstagen auszusetzen. • Verlängerung des Nachverfolgungszeitraums von B-Zell-Regeneration und Infektionskontrolle auf zwei Jahre nach Behandlungsende. • Klarstellung der Kriterien zur Dosismodifikation. **Änderungen im Studienprotokoll Version G, 12.2011:** • Zur weiteren Reduktion von Risiko und Schweregrad der IRR wurde die erste Obinutuzumab-Infusion auf Empfehlung des DSMB auf zwei Tage verteilt (Tag 1: 100 mg mit reduzierter Infusionsrate, Tag 2: 900 mg). Auf die Gabe von Antihypertensiva am Morgen vor den Infusionen und währenddessen sollte verzichtet werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Ergänzung zweier Urinanalysen zur Langzeitinformation über eine Proteinurie. **Änderungen im Studienprotokoll Version H, 09.2012:** • Klarstellung der Datenanalyse der Stufe 1, separiert nach Stufe 1a und Stufe 1b. • Dokumentation des implementierten Prozessablaufs zur Beurteilung des Ansprechens an Zyklus 4/Tag 1 und Follow-up/Tag 28 ohne verfügbare Bildgebung und Knochenmarkbiopsie. • Verwendung der PK-Plasmaprobe zu Baseline zur Bestimmung des Ausgangswertes des humanen anti-humanen Antikörpers (HAHA, Human anti-human antibody). **Änderungen im Studienprotokoll Version K, 12.2016:** • Revision des Studienendes/Studienabschlusses auf das Datum der letzten Patientenvisite (LPLV, Last Patient Last Visit), die am 23.08.2017 stattfand. • Änderung von Studiendauer (Follow-up Phase), Übersicht des Designs zum Studienende und Behandlungsablauf (Schedule of assessments).
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** • Nachweis einer CD20+B-Zell-CLL gemäß den Kriterien des National Cancer Institute (NCI) • Nicht vorbehandelte, aber nach den Leitlinienempfehlungen der NCI-Working Group (basierend auf Kriterien des IWCLL) behandlungsbedürftige CLL • Gesamt CIRS-Score > 6 und/oder Kreatinin-Clearance < 70 ml/min • Gesamtzahl neutrophiler Granulozyten ≥ 1,5 × 10^9/l und Thrombozytenzahl ≥ 75 × 10^9/l), es sei denn, die Zytopenie war durch die Grunderkrankung bedingt, d. h. keine Anzeichen einer zusätzlichen Knochenmarkdysfunktion (z. B. myelodysplastisches Syndrom, hypoplastisches Knochenmark) • Alter ≥ 18 Jahre • Lebenserwartung > sechs Monate • Fähigkeit und Bereitschaft zur schriftlichen Einverständniserklärung (Informed consent) und Befolgung der Studienprozeduren **Ausschlusskriterien:** • Frühere Behandlung der CLL • Transformation der CLL in ein aggressives Non-Hodgkin-Lymphom • CIRS-Score 4 in mindestens einem Organsystem (ausgenommen das Organsystem Auge/Ohr/Nase/Rachen/Larynx) • Inadäquate Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min • Inadäquate Leberfunktion mit Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) > 5-fach erhöhter oberer Grenzwert (ULN, Upper limit of normal) für mehr als zwei Wochen und/oder Bilirubin > 3 × ULN, es sei denn, die Abweichungen waren auf die Grunderkrankung zurückzuführen • Andere maligne Erkrankung in der Vorgeschichte, welche eine protokollkonforme Durchführung oder die Interpretation der Studienergebnisse beinträchtigen könnte, mit Ausnahme von:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- eine maligne Erkrankung, die sich ohne kurative Behandlung seit mindestens zwei Jahren vor Aufnahme des Patienten in die Studie in Remission befand - Patienten mit einem angemessen behandelten Zervix-Karzinom in situ, Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom in der Anamnese - Patienten mit einem niedriggradigen, lokal begrenzten Prostata-Karzinom im Frühstadium, welches mit kurativer Absicht operiert wurde - Patienten mit einem duktalen Karzinom in situ mit guter Prognose, welches allein durch eine Lumpektomie kurativ behandelt wurde • Patienten mit aktiven bakteriellen, viralen oder mykotischen Infektionen mit Bedarf an systemischer Behandlung • Patienten mit bekannter Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder dem Humanen T-lymphotropen Virus (HTLV-1) • Positive Hepatitis-Serologie: - HBV: Patienten mit positiver Hepatitis-Serologie, d. h. Nachweis des Hepatitis B-Oberflächenantigens (HBsAg) oder Nachweis von Antikörpern gegen das Hepatitis B-core-Antigen (anti-HBc) mit nachweisbarer HBV-DNS - Hepatitis C-Virus (HCV): Patienten mit positiver Hepatitis C-Serologie und nachweisbarer HCV-Ribonukleinsäure (HCV-RNS) • Schwere allergische oder anaphylaktische Reaktionen auf humanisierte oder murine monoklonale Antikörper in der Vorgeschichte; bekannte Empfindlichkeit oder Allergie gegen murine Produkte • Überempfindlichkeit gegenüber Clb oder seinen Hilfsstoffen • Schwangerschaft oder Stillzeit • Fertile Männer oder gebärfähige Frauen mit folgenden Ausnahmen: - nach operativer Sterilisation oder mehr als zwei Jahre nach Einsetzen der Menopause - Bereitschaft zur Verwendung von hocheffektiven Empfängnisverhütungsmethoden (Pearl-Index < 1; z. B. orale Kontrazeptiva, Intrauterinpessare, sexuelle Abstinenz oder lokale Barrieremethoden der Kontrazeption in Verbindung mit spermiziden Cremes) während der Behandlungsphase und bis zu zwölf Monate nach Ende der Antikörperbehandlung (Frauen) bzw. für sechs Monate nach Ende der Clb-Therapie (Männer) • Impfung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	In der Phase Stage 2 wurde die Studie in 25 Ländern an 189 Studienzentren durchgeführt: Ägypten, Bulgarien, Dänemark, Estland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Kroatien, Rumänien, Russische Föderation, Slowakische Republik, Spanien, Tschechische Republik, Deutschland, Österreich, Schweiz, Australien, Hong Kong, Neuseeland, Thailand, Kanada, Mexiko, USA, Argentinien, Brasilien In der Phase Stage 1a/b wurde die Studie in 26 Ländern an 201 Studienzentren durchgeführt. (Zusätzliches Land im Vergleich zu Phase 2: Niederlande) Insgesamt trugen zur Rekrutierung der CLL11-Studie 189 Studienzentren in Krankenhäusern oder onkologischen Schwerpunktpraxen bei, davon 44 Zentren in Deutschland.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**G-Clb-Arm (Obinutuzumab + Chlorambucil):** Obinutuzumab Im ersten Behandlungszyklus wurden 1.000 mg Obinutuzumab als intravenöse (i.v.) Infusion an Tag 1, 8 und 15 verabreicht. In den Folgezyklen 2 bis 6 erhielten die Patienten 1.000 mg Obinutuzumab i.v. am Zyklustag 1. Ein Zyklus umfasste 28 Tage. Mit Implementierung der Studienprotokollversion G wurde für alle Patienten eine Aufteilung der ersten Obinutuzumab-Infusion (100 mg am Tag 1, 900 mg am Tag 2) verpflichtend. Chlorambucil Chlorambucil wurde den Patienten in einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht jeweils am ersten und 15. Tag der sechs Behandlungszyklen oral verabreicht. Es wurde eine Maximaldosis entsprechend Body Mass Index = 35 kg/m^2 festgelegt. **R-Clb-Arm (Rituximab + Chlorambucil):** Rituximab Rituximab wurde entsprechend den Vorgaben in der Fachinformation verabreicht: 375 mg/m² i.v. an Zyklustag 1 des ersten Behandlungszyklus und jeweils 500 mg/m² an Zyklustag 1 in den Folgezyklen 2 bis 6. Chlorambucil Die Verabreichung erfolgte wie für den G-Clb-Arm beschrieben. **Clb-Arm (Chlorambucil):** Die Verabreichung erfolgte wie für den G-Clb-Arm beschrieben. Patienten mit PD während oder innerhalb von sechs Monaten nach der Behandlung konnten, nach Ermessen des Prüfarztes, in den G-Clb-Arm wechseln. **Prämedikation:** Wenn nicht kontraindiziert, waren zur Verringerung des Risikos für IRR etwa 30 Minuten vor Beginn der Antikörperinfusionen (Obinutuzumab oder Rituximab) Acetaminophen/Paracetamol (oral, 650-1.000 mg) und ein Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin 50-100 mg) zu geben. Bei Ausbleiben von IRR > Grad 1 konnte bei nachfolgenden Obinutuzumab-Infusionen auf die Verabreichung des Antihistaminikums verzichtet werden. Zusätzlich waren mindestens 60 Minuten vor der ersten Antikörperinfusion und, bei Auftreten von IRR Grad 3, auch bei vor den nachfolgenden Infusionen Kortikosteroide (z. B. 100 mg Prednisolon i.v. (oder 20 mg Dexamethason oder 80 mg Methylprednisolon) zu verabreichen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Wirksamkeitsendpunkt:** PFS, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer PD oder eines Rezidivs, bewertet durch den Prüfarzt gemäß IWCLL-Kriterien, oder bis zum Tod (unabhängig von Todesursache). Patienten ohne PD oder Tod wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert. Fehlte eine weitere Beurteilung nach der Baseline-Visite, wurden die Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung plus ein Tag zensiert. Zur Absicherung der Primäranalyse erfolgte die PFS-Bewertung zusätzlich durch das IRC in der vorstehend beschriebenen Weise.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: • EFS, definiert als Zeit zwischen Randomisierung und PD, Rezidiv, Tod oder Beginn einer neuen antileukämischen Therapie. Patienten ohne entsprechendes Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert. Patienten ohne Tumorbeurteilung wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung plus ein Tag zensiert • DFS, definiert als Zeit ab Tag 56 nach Behandlungsende bis PD oder Tod (unabhängig von der Todesursache) bei Patienten mit CR/CRi. Patienten ohne dokumentierte Progression wurden zum Zeitpunkt des letzten bekannten CR/CRi zensiert • DOR, definiert als Zeit ab Tag 56 nach Behandlungsende bis PD oder Tod (unabhängig von der Todesursache) bei Patienten mit CR/CRi oder PR. Patienten ohne dokumentierte Progression wurden zum Zeitpunkt des letzten bekannten CR/CRi oder PR zensiert • Zeit bis zum Beginn einer neuen anti-leukämischen Therapie, definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Behandlungsbeginn. Patienten ohne dokumentierten Beginn einer neuer anti-leukämischen Therapie wurden zum letzten Erhebungsdatum oder zum Todesdatum zensiert • OS, definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod (unabhängig von der Todesursache). Patienten ohne dokumentiertes Sterbedatum wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem sie nachweislich noch lebten • Ansprechen zum Behandlungsende (EOTR, End of treatment response), definiert als Ansprechen mehr als 56 Tage nach Behandlungsende, vor Beginn einer neuen anti-leukämischen Therapie • BOR, definiert als bestes Ansprechen ab Tag 56 nach Behandlungsende, vor Beginn einer neuen anti-leukämischen Therapie. ORR für BOR wurde definiert als Anteil der Patienten mit CR, CRi, PR oder nodulärer PR (nPR) als bestem Ansprechen. Patienten ohne Beurteilung des Ansprechens nach Baseline wurden, ebenso wie Patienten mit SD oder PD, als Non-Responder eingestuft • Molekulare Remission, definiert als MRD-Negativität zum Behandlungsende (zwischen 56 Tagen und sechs Monaten nach Behandlungsende) **<u>Weitere Endpunkte:</u>** • Erhebung PRO mit den Fragebögen zur Lebensqualität (QLQ, Quality of life questionnaire) QLQ-C30 und QLQ-CLL-16 der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) • Pharmakoökonomische Parameter • Pharmakokinetik • Pharmakodynamik (CD19+B-Zellen) • Immunogenität • Parameter zur Untersuchung des Verträglichkeitsprofils
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Mit Studienprotokoll-Änderung H (siehe 3b) wurde die Erfassung des Wirksamkeitsendpunkts BOR von „während der Behandlung oder innerhalb von sechs Monaten nach Behandlungsende" zu „innerhalb von sechs Monaten nach Behandlungsende“ geändert. Grund hierfür war das Fehlen einer Bildgebung sowie Knochenmarkbiopsie während der Behandlung, die nach den IWCLL-Leitlinien für eine vollständige Beurteilung des Ansprechens (CR/PR) erforderlich sind.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlschätzung basierte auf dem primären Wirksamkeitsendpunkt, PFS (bewertet durch den Prüfarzt). Die Berechnungen erfolgten mit Hilfe von EAST Version 5.0. Folgende Annahmen wurden bzgl. der Behandlungseffekte getroffen: • Medianes PFS im Clb-Arm: 12 Monate • Medianes PFS im R-Clb-Arm: 20 Monate (HR=0,6 für R-Clb im Vergleich mit Clb) • Medianes PFS im G-Clb-Arm: 27 Monate (HR=0,74 für G-Clb im Vergleich mit R-Clb) Aus den beiden HR ergab sich eine geschätzte HR=0,44 für G-Clb im Vergleich mit Clb. Für die Fallzahlbestimmung wurde angenommen, dass für eine Power von etwa 80 % im zweiseitigen Log-Rank-Test mit einem Alpha von 5 % bei den Patienten in den G-Clb- und R-Clb-Armen während Stufe 1 oder 2 406 PFS-Ereignisse beobachtet werden müssen. Um 406 PFS-Ereignisse beobachten zu können, sollten 662 Patienten (einschließlich einer jährlichen Abbrecherquote von 10 %), jeweils 331 in beiden Studienarmen, über 36 Monate mit ansteigenden Rekrutierungszahlen randomisiert werden. Unter Berücksichtigung von zusätzlich 118 Patienten im Clb-Arm ergab sich eine Fallzahl von insgesamt 780 Patienten. Der konfirmatorische Vergleich zwischen G-Clb versus Clb war zum Ende der Studienphase 1 geplant: Studienphase 1 galt dabei als beendet, wenn mindestens 175 PFS-Ereignisse (Progression oder Tod) über alle Behandlungsarme hinweg aufgetreten waren und 250 randomisierte Patienten mindestens ein Jahr lang beobachtet wurden. Für die Stufe 1 wurden insgesamt 590 randomisierte Patienten, davon 118 Patienten in den Clb-Arm und jeweils 236 Patienten im G-Clb bzw. R-Clb-Arm, erwartet. Zu diesem Zeitpunkt (Stufe 1a-Analyse) ergab sich für den finalen Vergleich von G-Clb zu Clb eine nicht adjustierte Power von 97,5 %. Der globale Test auf Gruppenunterschiede zwischen den drei Behandlungsarmen war ebenfalls im Rahmen der Stufe 1a-Analyse mit einer adjustierten Power von mindestens 95 % geplant. Zum Zeitpunkt der Stufe 1a-Analyse wäre für einen konfirmatorischen Vergleich von R-Clb und Clb nur eine unadjustierte Power von etwa 75 % möglich gewesen. Zum Erreichen einer adjustieren Power von etwa 80 % für diesen konfirmatorischen Vergleich wäre eine dreimonatige Verlängerung des Nachbeobachtungszeitraums nötig gewesen, um die benötigte Anzahl von 145 PFS-Ereignissen in den aggregierten Behandlungsarmen R-Clb+Clb, dem Zeitpunkt der Stufe 1b-Analysen, zu erreichen. Diese sollte erfolgen, sobald 155 PFS-Ereignisse in den aggregierten Behandlungsarmen G-Clb und R-Clb beobachtet wurden. Für den Vergleich von G-Clb- und R-Clb-Arm war im Rahmen der Stufe 1a-Analyse eine Futility-Analyse geplant, welche mit einem 25 % Signifikanzniveau eine unadjustierte Power von etwa 80 % besitzt. Für den konfirmatorischen Vergleich von G-Clb- und R-Clb-Arm wurden unter oben genannten Voraussetzungen 406 PFS-Ereignisse über die aggregierten G-Clb- und R-Clb-Arme benötigt, um eine unadjustierte Power von 85 % zu erreichen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Aufgrund von Simulationen wurde erwartet, dass durch die Einbindung dieses Vergleiches in eine Abschlusstestprozedur die adjustierte Power für G-Clb im Vergleich zu R-Clb bei etwa 80 %-83 % liegt. Bei einer Beobachtungszeit von 36 Monaten und einer 10 %igen jährlichen Ausfallrate wurden jeweils 331 randomisierte Patienten in den Armen G-Clb- und R-Clb für diesen Vergleich benötigt. Zusammen mit 118 Patienten aus dem Clb-Arm wurden insgesamt 780 Patienten für die Studie eingeplant.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren zwei Zwischenauswertungen für den Vergleich der beiden Studienarme G-Clb und R-Clb prospektiv geplant, die erste zu Futility und Wirksamkeit in Stufe 1a nach Auftreten von 30 % (n = 125) PFS-Ereignissen und die zweite zu Wirksamkeit in Stufe 2 nach Auftreten von 74 % (n = 300) PFS-Ereignissen. Die beiden Zwischenauswertungen fanden mit Datenschnitten 11.07.2012 und 09.03.2013 statt. Die Wirksamkeitsanalysen basierten auf der alpha-Spending-Funktion nach Lan-DeMets mit einem O'Brien-Fleming-Grenzwert für die mögliche vorzeitige Beendigung der Studie. Das nominale Signifikanzniveau wurde für die erste Zwischenauswertung auf 0,0001 und für die zweite Zwischenauswertung auf 0,0182 festgelegt. Im Rahmen der in der ersten Zwischenauswertung durchgeführten Futility-Analyse konnte die Studie bei einer Hazard Ratio von > 0,88 bzw. einem Signifikanzniveau von ≥ 0,25 im einseitigen Log-Rank-Test vorzeitig beendet werden. Das DSMB überwachte die Zwischenauswertungen und empfahl die Studienfortführung nach der ersten Zwischenauswertung. Nach der zweiten Zwischenauswertung wurden die Studienergebnisse auf Empfehlung des DSMB freigegeben, nachdem die Daten bzgl. der PFS-Ereignisse statistische Überlegenheit von G-Clb gegenüber R-Clb gezeigt hatten.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die zufällige Zuteilung der Patienten zu einem der drei Studienarme (G-Clb, R-Clb oder Clb) basierte auf einer computergenerierten Randomisierungsliste.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte eine Blockrandomisierung mit Stratifizierung nach dem Binet-Stadium (A, B oder C) und nach fünf geografischen Regionen: • Europa Gruppe 1: Ägypten, Bulgarien, Dänemark, Estland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Kroatien, Niederlande, Rumänien, Russland, Slowakische Republik, Spanien, Tschechische Republik • Europa Gruppe 2: Deutschland, Österreich, Schweiz • Asien/Ozeanien: Australien, Hongkong, Neuseeland, Thailand • Nord-/Mittelamerika: Kanada, Mexiko, USA • Südamerika: Argentinien, Brasilien Das Zuteilungsverhältnis der Patienten zu einem der drei Studienarme in Stufe 1 betrug 2:2:1 (G-Clb:R-Clb:Clb). Nach Einschluss von 118 Patienten in den Clb-Arm wurden alle weiteren Patienten im Verhältnis 1:1 in einen der beiden Studienarme G-Clb oder R-Clb randomisiert (Stufe 2).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Die Randomisierung erfolgte durch ein zentrales elektronisches Randomisierungssystem (IVRS, Interactive voice response system).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde vom IVRS-Anbieter (Perceptive Informatics, Birmingham, UK) erstellt. Die Aufnahme der Patienten in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt, wenn die Voraussetzungen zur Studienteilnahme erfüllt waren. Über die Eignung der Patienten für die Randomisierung in einen der Studienarme entschied die deutsche CLL-Studiengruppe (GCLLSG, German CLL Study Group) nach medizinischer Überprüfung vordefinierter Screeningparameter.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelte sich um eine offene Studie, d. h., sowohl Patienten als auch Prüfärzte waren unverblindet gegenüber der erhaltenen Intervention. Zur Überprüfung eines möglichen Bias in der Bewertung des PFS durch den Prüfarzt, erfolgte eine zusätzliche objektive Bewertung des Endpunkts durch das IRC. Die Ergebnisse der beiden Bewertungen stimmten zu einem hohen Prozentsatz (92 %) überein.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle geplanten Analysen zu den primären und sekundären Zielkriterien wurden in einem SAP spezifiziert, welcher vor Beginn der Stufe 1a-Analyse erstellt wurde. Analysen zu den Basisdaten und Wirksamkeit wurden gemäß dem ITT-Prinzip auf Basis aller randomisierten Patienten (der entsprechenden Stufe) gemäß ihres durch Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarms durchgeführt. Für die PFS-Endpunkte wurde zusätzlich eine Per-Protocol-Kohorte definiert und analysiert. Analysen zur Verträglichkeit erfolgten auf der Basis aller Patienten, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Dabei wurden die Patienten gemäß ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert. **Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts gemäß Analyseplan:** Für das primäre Studienziel wurden ein Test auf Gleichheit im PFS mit den folgenden drei Hypothesen durchgeführt: 1) PFS in G-Clb im Vergleich mit Clb allein Ho: PFSG-Clb = PFSClb vs. H1: PFSG-Clb ≠ PFSClb 2) PFS in G-Clb im Vergleich mit R-Clb Ho: PFSG-Clb = PFSR-Clb vs. H1: PFSG-Clb ≠ PFSR-Clb 3) PFS in R-Clb im Vergleich mit Clb allein Ho: PFSR-Clb = PFSClb vs. H1: PFSR-Clb ≠ PFSClb

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zur Anwendung kamen zweiseitige Log-Rank-Tests zum Signifikanzniveau von 5 %. Die Tests waren stratifiziert nach Binet-Stadium. Zusätzlich werden zweiseitige nicht stratifizierte Log-Rank-Tests durchgeführt, um die primäre Analyse zu bestätigen. Des Weiteren wurden das mediane PFS und 95 %-KI mit Hilfe von KM Überlebenszeitkurven geschätzt. Der Behandlungseffekt wurde als Hazard Ratio mit 95 %-KI dargestellt. Der Test der globalen Hypothese, dass kein Behandlungsunterschied zwischen den drei Behandlungsarmen (Stufe 1a) vorliegt, erfolgt mittels eines zweiseitigen Log-Rank-Tests. Für den Fall, dass die Hypothese verworfen werden muss, werden G-Clb und Clb alleine bei einem Alphaniveau von 5 % auf einen Unterschied getestet. Mit dem Abschlusstestprinzip bestimmen sich die adjustierten p-Werte für die paarweisen Vergleiche dann aus dem Maximum des p-Wertes des jeweiligen paarweisen Vergleichs und dem p-Wert des Abschlusstests. Sollten G-Clb und Clb alleine einen signifikanten Unterschied und die Analyse von G-Clb und R-Clb eine günstige Tendenz aufweisen (einseitiges HR von < 0,88), werden die Daten des von G-Clb im Vergleich mit R-Clb an den Sponsor weitergeleitet und die Rekrutierung in beide Studienarme wird fortgesetzt. werden. Eine Beschreibung der Teststrategie in den einzelnen Zwischenanalysen inklusive nominaler Signifikanzniveaus ist in Spalte 7b zu finden. Als weitere u sekundäre multivariate Analyse des PFS wird eine Cox-Regressionen durchgeführt, die adjustiert wurde für Behandlung und prognostischen Faktoren zu Baseline. **Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte gemäß Analyseplan:** Alle statistischen Tests zu sekundären Zielkriterien wurden deskriptiv auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt. Analysen für Zeit bis zum Ereignis Endpunkte, Ereignisfreies Überleben, Krankheitsfreies Überleben, Wiederholte bzw. neue Behandlung mit Anti-Lymphom-Medikamenten, OS und DOR werden ähnlich wie die Hauptanalyse durchgeführt. Eine Adjustierung für multiples Testen wurde dabei nicht durchgeführt. Die Inzidenz von Ansprechraten wurde mit Hilfe von Chi²-Tests mit einer Stetigkeitskorrektur nach Shouten untersucht. Zusätzlich wurden die Grenzen des 95 %-KI über den der Anderson-Hauck Ansatz berechnet. Sowohl Ansprechraten als auch 95 %-KI Grenzen wurden ebenfalls für alle Behandlungsgruppen über den Pearson-Clopper Ansatz ermittelt. Zur Untersuchung des Einflusses prognostischer Faktoren wurden explorative logistische Regressionen durchgeführt. Die Analyse aller anderen Endpunkte erfolgte auf deskriptiver Basis.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Deskriptive Subgruppenanalysen wurden sowohl für den primären Endpunkt PFS (Prüfarztbewertung und IRC) als auch für den sekundären Endpunkt Ansprechraten durchgeführt. Dabei wurden folgende Subgruppen betrachtet: • Alter (Jahre) (Gruppe 1: < 75 im Vergleich mit ≥ 75; Gruppe 2: < 65 im Vergleich mit ≥ 65) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnische Zugehörigkeit (Weiße, Afroamerikaner, Asiaten, Andere) • Binet-Stadium bei Baseline (A im Vergleich mit B im Vergleich mit C)

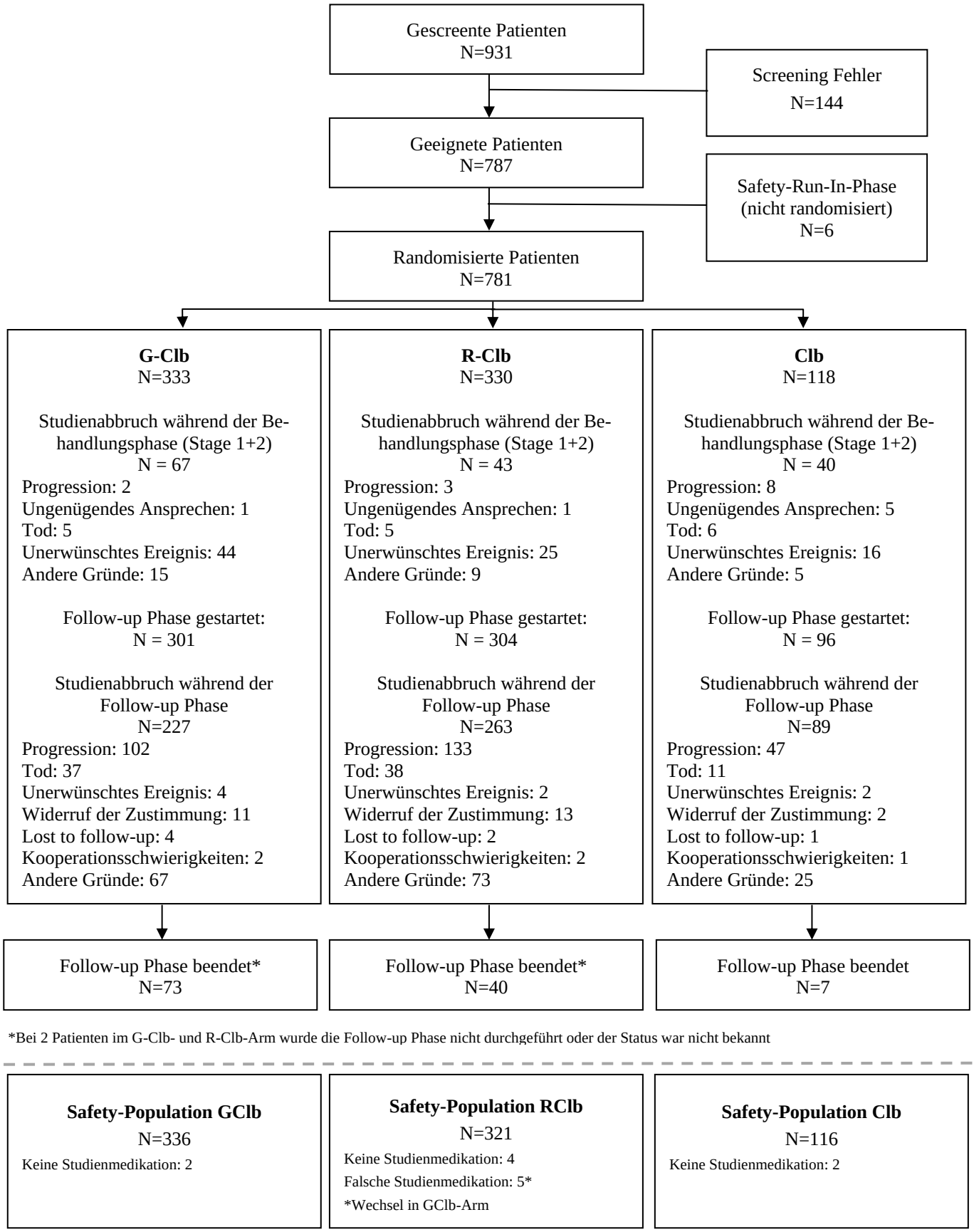
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• CIRS-Score bei Baseline (≤ 6 im Vergleich mit > 6) • Kreatinin-Clearance bei Baseline (ml/min) (< 70 im Vergleich mit ≥ 70) • Kreatinin-Clearance bei Baseline (ml/min) (< 50 im Vergleich mit ≥ 50) • ß2-Mikroglobulin bei Baseline (µg/ml) (< 3,5 im Vergleich mit ≥ 3,5) • Immunglobulin V_H (mutiert im Vergleich mit nicht mutiert) • Zytogenetik (17p im Vergleich mit 12q im Vergleich mit 11q im Vergleich mit 13q im Vergleich mit keiner Abnormität) • Zeit seit erster CLL-Diagnose (Monate) (≤ 12 im Vergleich mit 13-24 im Vergleich mit > 24) • Fcγ-Rezeptor Genotyp • zirkulierende Tumorlast (× 10^9 Zellen/l) (< 25 im Vergleich mit ≥ 25)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl der randomisierten Patienten: N = 781 • G-Clb: 333 Patienten • R-Clb: 330 Patienten • Clb: 118 Patienten b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Studienmedikation erhalten haben: N = 768 • G-Clb: 331 Patienten • R-Clb: 321 Patienten • Clb: 116 Patienten c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigte Patienten: N = 781 • G-Clb: 333 Patienten • R-Clb: 330 Patienten • Clb: 118 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Zahlen gemäß CSR, Anzahl der Studienabbrüche in den Armen (summiert über alle Stages)** **<u>Während Studienbehandlung ausgeschlossene Patienten (ITT)</u>** **G-Clb (N = 333):** Studienabbrüche, gesamt: n = 67 (20 %) Progression: n = 2 (< 1 %) Ungenügendes Ansprechen: n = 1 (< 1 %) Tod: n = 5 (2 %) Unerwünschtes Ereignis: n = 44 (13 %) Zustimmung zurückgezogen: n = 10 (3 %) Kooperationsschwierigkeiten: n = 3 (< 1 %) Verletzung der Selektionskriterien: n = 0 Andere Gründe: n = 2 (< 1 %) **R-Clb (N = 330):** Studienabbrüche, gesamt: n = 43 (13 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Progression: n = 3 (< 1 %) Ungenügendes Ansprechen: n = 1 (< 1 %) Tod: n = 5 (2 %) Unerwünschtes Ereignis: n = 25 (8 %) Zustimmung zurückgezogen: n = 3 (< 1 %) Kooperationsschwierigkeiten: n = 1 (< 1 %) Verletzung der Selektionskriterien: n = 2 (< 1 %) Andere Gründe: n = 3 (< 1 %) **Clb (N = 118):** Studienabbrüche, gesamt: n = 40 (34 %) Progression: n = 8 (7 %) Ungenügendes Ansprechen: n = 5 (4 %) Tod: n = 6 (5 %) Unerwünschtes Ereignis: n = 16 (14 %) Andere Gründe: n = 5 (4 %) **Während Nachbeobachtung ausgeschlossene Patienten (ITT)** **G-Clb (N = 333):** Studienabbrüche, gesamt: n = 227 (75 %) Progression: n = 102 (45 %) Tod: n = 37 (16 %) Unerwünschtes Ereignis: n = 4 (2 %) Zustimmung zurückgezogen: n = 11 (5 %) Kooperationsschwierigkeiten: n = 2 (1 %) Lost to follow-up: n = 4 (2 %) Andere Gründe: n = 67 (30 %) **R-Clb (N = 330):** Studienabbrüche, gesamt: n = 263 (87 %) Progression: n = 133 (51 %) Tod: n = 38 (14 %) Unerwünschtes Ereignis: n = 2 (1 %) Zustimmung zurückgezogen: n = 13 (1 %) Kooperationsschwierigkeiten: n = 2 (1 %) Lost to follow-up: n = 2 (1 %) Andere Gründe: n = 73 (28 %) **Clb (N = 118):** Studienabbrüche, gesamt: n = 89 (93 %) Progression: n = 47 (53 %) Tod: n = 11 (12 %) Unerwünschtes Ereignis: n = 2 (2 %) Zustimmung zurückgezogen: n = 2 (2 %) Kooperationsschwierigkeiten: n = 1 (1 %) Lost to follow-up: n = 1 (1 %) Andere Gründe: n = 25 (28 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 21.12.2009 (Erster Patient erste Visite [FPFV]) Studienende: 23.08.2017 (Letzter Patient letzte Visite [LPLV])

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die geplante Studiendauer betrug etwa 5,5 Jahre mit einer Screening-phase von maximal 28 Tagen, einer Behandlungsphase von maximal 24 Wochen und einer Nachbeobachtungsphase von bis zu fünf Jahren.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 6: Flow Chart Studie CLL11



Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-65 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLL11

Studie: CLL11

Tabelle 4-66: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	**Kürzel**
F.-Hoffmann-La Roche LTD, Clinical Study Protocol, Protocol number, Study CLL11 of the GCLLSG (BO21004) / K, RO5072759, IND 104405, EUDRACT Number 2009-012476-28, 01.12.2016	Roche 2016, AWG A
Statistical Analysis Plan - An open-label, multi-center, three arm randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil (GClb), rituximab + chlorambucil (RClb) or chlorambucil (Clb) alone in previously untreated CLL patients with comorbidities − Protocol Number BO21004 – Version 2, 03.08.2012	Roche 2012, AWG A
Roche; Genentech; in collaboration with the German CLL Study Group (GCLLSG) (2013): BO21004/CLL11 Stage 2 (GClb vs. RClb) - An open-label, multi-center, three arm randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil (GClb), rituximab + chlorambucil (RClb) or chlorambucil (Clb) alone in previously untreated CLL patients with comorbidities − Report Number 1056550, December, 2013.	Roche 2013, AWG A
Final Clinical Study Report, Study BO21004 (CLL11) - An open-label, multicenter, three-arm randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil (GClb), rituximab + chlorambucil (RClb) or chlorambucil (Clb) alone in previously untreated CLL patients with comorbidities. Report Number 1080887 − February, 2018	Roche 2017, AWG A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Nach Überprüfung der Eignung der Patienten in einer Screening-Phase erfolgte eine randomisierte Zuteilung der Patienten in Stufe 1 im Verhältnis 2:2:1 auf die Studienarme Obinutuzumab + Chlorambucil (G-Clb) : Rituximab + Chlorambucil (R-Clb) : Chlorambucil (Clb) und in Stufe 2 im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme G-Clb : R-Clb.
(Roche 2016, AWG A, Roche 2012, AWG A, Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es wurde eine blockweise Randomisierung über ein zentrales elektronisches Randomisierungssystem (IVRS, Interactive voice response system) mit einer Stratifizierung nach Binet-Stufe sowie nach fünf Länderregionen durchgeführt.
(Roche 2016, AWG A, Roche 2012, AWG A, Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines IVRS durchgeführt. Der Prüfarzt hatte somit keinen Einfluss auf die Randomisierung.
(Roche 2016, AWG A, Roche 2012, AWG A, Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nicht verblindet durchgeführt. Die Patienten waren nicht verblindet gegenüber der zugewiesenen Intervention.
(Roche 2016, AWG A, Roche 2012, AWG A, Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nicht verblindet durchgeführt. Die Prüfärzte waren nicht verblindet gegenüber der zugewiesenen Intervention. Die Verabreichungsschemata unterschieden sich zwischen den Prüfpräparaten. Eine Verblindung wurde aufgrund der erheblichen Belastung für den Patienten durch weitere Placebo-Infusionen nicht durchgeführt. Zudem war aufgrund des bekannten Nebenwirkungsprofils von sowohl Verum und Vergleichstherapie als auch der Prämedikation von einer Selbstentblindung des Prüfarztes auszugehen. Für die Beurteilung der Progression wurde neben der nicht verblindeten Erhebung durch den Prüfarzt eine verblindete Beurteilung durch ein IRC durchgeführt.
(Roche 2016, AWG A, Roche 2012, AWG A, Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung der Studiendaten im Studienbericht. Die im Studienbericht dargestellten Analysen der im Dossier betrachteten Endpunkte folgten der im statistischen Analyseplan bzw. im Studienprotokoll präspezifizierten Auswertungsstrategie.
(Roche 2012, AWG A, Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine weiteren verzerrungsrelevanten Aspekte identifiziert.
(Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines IVRS durchgeführt. Es handelte sich um eine offene Studie. Durch die fehlende Verblindung bestand grundsätzlich ein Verzerrungspotenzial, das je Endpunkt unterschiedlich war und sich deshalb für die dargestellten Ergebnisse dort niederschlägt. Die fehlende Verblindung wurde jedoch durch weitere Maßnahmen wie z. B. die verblindete Bewertung des progressionsfreien Überlebens (PFS) oder Sensitivitätsanalysen auf Endpunktebene teilweise kompensiert. Dies galt insbesondere, da beide Interventionen (G-Clb und R-Clb) eine Kombination aus Chemotherapie und Antikörpertherapie darstellen und bzgl. der Verabreichungsmodalitäten und Behandlungsintensitäten vergleichbar waren. In den Studienunterlagen fanden sich weder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung der relevanten Endpunkte noch Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft.
(Roche 2016, AWG A, Roche 2012, AWG A, Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nicht verblindet durchgeführt. Die Prüfärzte waren nicht verblindet gegenüber der zugewiesenen Intervention.
(Roche 2016, AWG A, Roche 2012, AWG A, Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts OS erfolgte auf Basis der Labelpopulation, das ITT-Prinzip ist davon nicht betroffen und wurde adäquat umgesetzt.
(Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgten den im statistischen Analyseplan spezifizierten Analysen. Die finalen Ergebnisse vom 10.10.2017 stellten durch die längere Beobachtungsdauer belastbarere Daten in Form der besten verfügbaren Evidenz dar.
(Roche 2016, AWG A, Roche 2012, AWG A, Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Anhaltspunkte für sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
Ein Wechsel zwischen den Therapiearmen G-Clb und R-Clb innerhalb der Studie war nicht erlaubt.
(Roche 2016, AWG A, Roche 2012, AWG A, Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Ddas Verzerrungspotenzial wird insgesamt für OS als „niedrig“ eingestuft.
(Roche 2016, AWG A, Roche 2012, AWG A, Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) (Bewertung durch IRC)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gutachter des IRC waren gegenüber der verabreichten Therapie und der Bewertung des Prüfarztes verblindet.
(Roche 2016, AWG A, Roche 2012, AWG A, Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts PFS erfolgte auf Basis der Labelpopulation, das ITT-Prinzip davon nicht betroffen und wurde adäquat umgesetzt.
(Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgten den im statistischen Analyseplan spezifizierten Analysen.
(Roche 2016, AWG A, Roche 2012, AWG A, Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt PFS wurde durch das IRC verblindet bewertet. Die Mitglieder des IRC waren gegenüber der verabreichten Therapie und der Beurteilung des Prüfarztes verblindet. Die CT-Aufnahmen wurden verblindet und unabhängig von den Befunden der Prüfärzte bewertet. Es bestand ein mögliches Verzerrungspotential bzgl. Diagnostik und Progressionsbeurteilung, da die Beurteilung des Onkologen neben der Beurteilung der verblindeten CT-Aufnahmen auch auf Basis der potentiell verzerrten Befunde des Prüfarztes erfolgen konnte. Der Einfluss auf das Verzerrungspotential wurde wegen dieses sehr geringen subjektiven Anteils als niedrig beurteilt.
(Roche 2016, AWG A, Roche 2012, AWG A, Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird insgesamt als „niedrig“ eingestuft.
(Roche 2016, AWG A, Roche 2012, AWG A, Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

Endpunkt: Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei diesem subjektiv erhobenen Endpunkt war der Endpunkterheber der Patient selbst. Da die Patienten in der Studie nicht verblindet waren, lag keine verblindete Endpunkterhebung bzgl. der Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) vor.
(Roche 2016, AWG A, Roche 2012, AWG A, Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) erfolgte auf Basis der Labelpopulation, das ITT Prinzip ist davon nicht betroffen und wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten für die dargestellten Auswertungszeitpunkte Zyklus 4 Tag 1 und Follow-up Monat 3 entsprachen den Anforderungen von ≥ 70 %.
(Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgten den im statistischen Analyseplan präspezifizierten Analysen.
(Roche 2016, AWG A, Roche 2012, AWG A, Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Grundsätzlich besteht durch die hohe Anzahl an Einzelskalen ein Risiko, dass die Baselinewerte in einzelnen Skalen trotz Randomisierung unterschiedlich in beiden Behandlungsarmen verteilt sind. Diese potenzielle Verzerrung wurde durch eine Baseline-Adjustierung bei der durchgeführten Kovarianzanalyse kompensiert und führt somit nicht zu einem relevanten Verzerrungspotential. Des Weiteren können die folgenden weiteren drei Aspekte das Verzerrungspotenzial beeinflussen:

- Es ist allgemein bekannt, dass die stetige Darstellung von Lebensqualitätsskalen zu einer insensitiven bzw. verzerrten Darstellung der Ergebnisse führen kann. Dies gilt insbesondere für solche Skalen, die nur aus einer Frage bestehen.
- Patienten, für die aufgrund von Krankheitsprogression, fehlender Wirksamkeit der Behandlung, Tod oder einem UE keinen Lebensqualitätsdaten bei Behandlungsende vorliegen, können in einer stetigen Darstellung der Lebensqualität nicht berücksichtigt werden. Ist der Anteil solcher Patienten in einem Behandlungsarm deutlich höher als im Vergleichsarm, besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotenzial zugunsten dieses Behandlungsarms, da in dieser Gruppe mehr Patienten mit einer vermuteten schlechteren Lebensqualität bei der Analyse nicht berücksichtigt wurden.
- In der CLL11-Studie haben mehr Patienten im G-Clb-Arm die Behandlungsphase bereits nach dem 1. Studienzyklus beendet (13 % im G-Clb-Arm vs. 2 % im R-Clb-Arm). Für diese Patienten erfolgte die Follow-up (Monat 3) Visite (FUM3) gemäß Studienprotokoll deutlich früher (bis zu sechs Monate). Dies kann grundsätzlich zu einem verzerrten Bild der Ergebnisse führen.

Um die Relevanz dieser potenziellen Verzerrungsaspekte beurteilen zu können, wurde ergänzend als Sensitivitätsanalyse für jede Skala der Anteil der Patienten mit dem jeweils bestmöglichsten Wert in der jeweiligen Skala an Baseline und Behandlungsende untersucht. Einbezogen wurden dabei alle Patienten mit Baselinewerten in der jeweils betrachteten Skala. Diese Darstellung ist insensitiver als eine Mittelwertdarstellung, jedoch robust gegenüber den oben genannten Verzerrungsquellen. Dabei konnten keine Anhaltspunkte für sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen geführt haben könnten festgestellt werden.
(Roche 2016, AWG A, Roche 2012, AWG A, Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns konnte eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt wurde daher das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „hoch“ eingestuft.
(Roche 2016, AWG A, Roche 2012, AWG A, Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

Endpunkt: Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei diesem subjektiv erhobenen Endpunkt war der Endpunkterheber der Patient selbst. Da die Patienten in der Studie nicht verblindet waren, lag keine verblindete Endpunkterhebung bzgl. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen) vor.
(Roche 2016, AWG A, Roche 2012, AWG A, Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen) erfolgte auf Basis der Labelpopulation, wodurch das ITT Prinzip nicht betroffen ist und daher adäquat umgesetzt wurde. . Die Rücklaufquoten für die dargestellten Auswertungszeitpunkte Zyklus 4 Tag 1 und Follow-up Monat 3 entsprachen den Anforderungen von ≥ 70 %.
(Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgten den im statistischen Analyseplan präspezifizierten Analysen.
(Roche 2016, AWG A, Roche 2012, AWG A, Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Grundsätzlich besteht durch die hohe Anzahl an Einzelskalen ein Risiko, dass die Baselinewerte in einzelnen Skalen trotz Randomisierung unterschiedlich in beiden Behandlungsarmen verteilt sind. Diese potenzielle Verzerrung wurde durch eine Baseline-Adjustierung bei der durchgeführten Kovarianzanalyse kompensiert und führt somit nicht zu einem relevanten Verzerrungspotential. Des Weiteren können die folgenden weiteren drei Aspekte das Verzerrungspotenzial beeinflussen:

- Es ist allgemein bekannt, dass die stetige Darstellung von Lebensqualitätsskalen zu einer insensitiven bzw. verzerrten Darstellung der Ergebnisse führen kann. Dies gilt insbesondere für solche Skalen, die nur aus einer Frage bestehen.
- Patienten, für die aufgrund von Krankheitsprogression, fehlender Wirksamkeit der Behandlung, Tod oder einem UE keinen Lebensqualitätsdaten bei Behandlungsende vorliegen, können in einer stetigen Darstellung der Lebensqualität nicht berücksichtigt werden. Ist der Anteil solcher Patienten in einem Behandlungsarm deutlich höher als im Vergleichsarm, besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotenzial zugunsten dieses Behandlungsarms, da in dieser Gruppe mehr Patienten mit einer vermuteten schlechteren Lebensqualität bei der Analyse nicht berücksichtigt wurden.
- In der CLL11-Studie haben mehr Patienten im G-Clb-Arm die Behandlungsphase bereits nach dem 1. Studienzyklus beendet (13 % im G-Clb-Arm vs. 2 % im R-Clb-Arm). Für diese Patienten erfolgte die Follow-up (Monat 3) Visite (FUM3) gemäß Studienprotokoll deutlich früher (bis zu sechs Monate). Dies kann grundsätzlich zu einem verzerrten Bild der Ergebnisse führen.

Um die Relevanz dieser potenziellen Verzerrungsaspekte beurteilen zu können, wurde ergänzend als Sensitivitätsanalyse für jede Skala der Anteil der Patienten mit dem jeweils bestmöglichsten Wert in der jeweiligen Skala an Baseline und Behandlungsende untersucht. Einbezogen wurden dabei alle Patienten mit Baselinewerten in der jeweils betrachteten Skala. Diese Darstellung ist insensitiver als eine

Mittelwertdarstellung, jedoch robust gegenüber den oben genannten Verzerrungsquellen. Dabei konnten keine Anhaltspunkte für sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen geführt haben könnten festgestellt werden.
(Roche 2016, AWG A, Roche 2012, AWG A, Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns konnte eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt wurde daher das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „hoch“ eingestuft.
(Roche 2016, AWG A, Roche 2012, AWG A, Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

Endpunkt: Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-CLL16)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei diesem subjektiv erhobenen Endpunkt war der Endpunkterheber der Patient selbst. Da die Patienten in der Studie nicht verblindet waren, lag keine verblindete Endpunkterhebung bzgl. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-CLL16) vor.
(Roche 2016, AWG A, Roche 2012, AWG A, Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-CLL16) erfolgte auf Basis der Labelpopulation, wodurch das ITT Prinzip nicht betroffen ist und daher adäquat umgesetzt wurde. Die Rücklaufquoten entsprachen den Anforderungen von ≥ 70 %.
(Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgten den im statistischen Analyseplan präspezifizierten Analysen.
(Roche 2016, AWG A, Roche 2012, AWG A, Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Anhaltspunkte für sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen geführt haben könnten.
(Roche 2016, AWG A, Roche 2012, AWG A, Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns konnte eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt wurde daher das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „hoch“ eingestuft.
(Roche 2016, AWG A, Roche 2012, AWG A, Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

Endpunkt: Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nicht verblindet durchgeführt. Sowohl Patienten als auch Prüfärzte waren nicht verblindet gegenüber der erhaltenen Intervention.
(Roche 2016, AWG A, Roche 2012, AWG A, Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die vollständige Auswertung der verträglichkeitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety Population (alle Patienten mit mindestens einer Prüfmedikationsgabe).
Fünf Patienten, welche in den R-Clb-Arm randomisiert wurden und fälschlicherweise bis zu zwei Obinutuzumab-Dosen erhalten hatten, wurden bei der Auswertung der Verträglichkeit der G-Clb-Gruppe zugeordnet.
(Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgten den im statistischen Analyseplan präspezifizierten Analysen.
(Roche 2016, AWG A, Roche 2012, AWG A, Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Durch unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeiträume, begrenzt durch die nächste CLL-Therapie in den jeweiligen Studienarmen konnten grundsätzlich Verzerrungen entstehen. Der Unterschied im Anteil an Patienten mit Folgetherapien ist zwischen den beiden Behandlungsarmen jedoch nicht groß genug, um durch die unterschiedlichen Beobachtungsdauern zu einer relevanten Verzerrung im Auftreten von UEs zu führen. Durch die Protokollamendments wurde im Studienverlauf eine Reduktion der IRR erreicht. Hierdurch überschätzen die ursprünglich in der Studie beobachteten IRR-Raten im G-Clb-Arm die zu erwartenden Häufigkeiten von IRR bei Obinutuzumab-Therapie gemäß Fachinformation und können - wenn überhaupt - dadurch zu einer Verzerrung zu Ungunsten von G-Clb führen. Hieraus wird jedoch kein relevantes Verzerrungspotenzial für die Endpunkte der Verträglichkeit abgeleitet.
(Roche 2016, AWG A, Roche 2012, AWG A, Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der verträglichkeitsbezogenen Ereignisse wurde in verschiedene Kategorien unterteilt. Die Kategorien umfassten alle UE, schwere UE, SUE, Behandlungsabbruch wegen UE, AESI und UE nach SOC/PT.
Für die Endpunkte UE jeglichen Grades und Behandlungsabbruch wegen UE existieren keine objektiven Kriterien, sodass hier eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann.
Für schwere UE definiert nach CTCAE und SUE existieren klar definierte Kriterien, die eine objektive Bewertung dieser UE ermöglichen. Somit führte hier das offene Studiendesign nicht zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials und wurde für diese Kategorie als niedrig eingestuft.
(Roche 2016, AWG A, Roche 2012, AWG A, Roche 2013, AWG A, Roche 2017, AWG A)

Anhang 4-G: Statistische Analysen

Der Anhang 4-G befindet sich in einem separaten Dokument.