

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Obinutuzumab (Gazyvaro<sup>®</sup>)*

Roche Pharma AG

## **Modul 4B**

*Patienten mit folliculärem Lymphom, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu sechs Monate nach der Behandlung progredient wurden*

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>13</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	14
4.2 Methodik .....	19
4.2.1 Fragestellung .....	19
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	21
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	24
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	24
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	24
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	25
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA .....	26
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	27
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....	28
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	30
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	30
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	31
4.2.5.3 Meta-Analysen .....	38
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	40
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	40
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	48
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	50
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	50
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	50
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	50
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	52
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	55
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	56
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	56
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	57
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	57
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	72
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	74
4.3.1.3.1 Endpunkte– RCT .....	74
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT .....	77
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (Bewertung durch IRC) – RCT .....	81

4.3.1.3.1.3	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) - RCT.....	85
4.3.1.3.1.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym) - RCT .....	89
4.3.1.3.1.5	Verträglichkeit – RCT .....	93
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	101
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	116
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	117
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	117
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	117
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	117
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	118
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	118
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	120
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	120
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	120
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	120
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	121
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	121
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	122
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	123
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	123
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	123
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	123
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	123
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	124
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	124
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	125
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	125
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	126
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	126
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	129
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	134
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	135
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	135
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	135
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	135
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	135
4.6	Referenzliste.....	137
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>144</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>148</b>

<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>150</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>151</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>198</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>213</b>
<b>Anhang 4-G : Statistische Analysen .....</b>	<b>222</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Obinutuzumab.....	22
Tabelle 4-2: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in GADOLIN in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten in allen Armen bzw. ≥ 10 Patienten in allen Armen.....	44
Tabelle 4-3: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests.....	47
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT.....	61
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (demografische Patientencharakteristika) – RCT – Patienten mit FL (Datenschnitt 01.09.2014 und 30.11.2018).....	62
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsspezifische Patientencharakteristika) – RCT – Patienten mit FL (Datenschnitt 01.09.2014 und 30.11.2018).....	63
Tabelle 4-13: Datenschnitte und Wertigkeit der Analysen in GADOLIN.....	68
Tabelle 4-14: Anteil FL-Patienten in GADOLIN.....	69
Tabelle 4-15: Beobachtungsdauer in GADOLIN zu den relevanten Datenschnitten.....	70
Tabelle 4-16: Mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patienten in GADOLIN.....	70
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT.....	72
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-19: Operationalisierung von OS.....	77
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in RCT.....	77
Tabelle 4-21: Ergebnisse für OS aus RCT.....	78
Tabelle 4-22: Operationalisierung von PFS (Bewertung durch IRC).....	81
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS (Bewertung durch IRC) in RCT.....	82

Tabelle 4-24: Ergebnisse für PFS (Bewertung durch IRC) aus RCT .....	83
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) .....	85
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) in RCT .....	85
Tabelle 4-27: Anteil der Patienten mit Bewertung zu den angegebenen Zeitpunkten (Datenschnitt: 01.09.2014) .....	87
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D-VAS) um die MID zehn aus RCT (Datenschnitt: 01.09.2014) .....	87
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Verschlechterung des Gesundheitszustands (EQ-5D-VAS) um die MID zehn aus RCT (Datenschnitt: 01.09.2014) .....	88
Tabelle 4-30: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym)...	89
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym) in RCT .....	90
Tabelle 4-32: Anteil der Patienten mit Bewertung zu den angegebenen Zeitpunkten (Datenschnitt: 01.09.2014) .....	91
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-Lym) um die jeweilige MID aus RCT (Datenschnitt: 01.09.2014) .....	92
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-Lym) um die jeweilige MID aus RCT (Datenschnitt: 01.09.2014) .....	92
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Verträglichkeit .....	93
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit - in RCT .....	96
Tabelle 4-37: Ergebnisse für generelle Verträglichkeit (Induktionsphase) aus RCT (Datenschnitt 30.11.2018) .....	98
Tabelle 4-38: Ergebnisse für generelle Verträglichkeit (gesamte Studiendauer) aus RCT (Datenschnitt 30.11.2018) .....	99
Tabelle 4-39 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil I .....	103
Tabelle 4-40: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil II .....	105
Tabelle 4-41: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für GADOLIN und Geschlecht, Alter, Geografische Region, Ethnische Zugehörigkeit, FLIPI, BMI, ECOG PS zu Baseline, Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL), Bestes Ansprechen auf vorangegangene Therapie .....	107
Tabelle 4-42: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für GADOLIN und Histologischer Grad, Fc $\gamma$ -Rezeptor Status IIa, Fc $\gamma$ -Rezeptor Status IIIa, Fc $\gamma$ -Rezeptor Status IIb/c, Absolute Lymphozyten-Zahl, Zeit von initialer FL-Diagnose bis Randomisierung, $\beta$ 2-Mikroglobulin, Refraktärer Typ, Vorangegangene Therapien .....	109
Tabelle 4-43: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau .....	112
Tabelle 4-44: Übersicht der Endpunkte mit positivem Interaktionstest für die mit dem Algorithmus identifizierten Subgruppen mit überzufällig häufigen Interaktionen .....	114
Tabelle 4-45: Subgruppenergebnisse für Subgruppe geografische Region aus RCT .....	115

Tabelle 4-46: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	118
Tabelle 4-47: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	118
Tabelle 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	118
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	119
Tabelle 4-50: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	119
Tabelle 4-51: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	121
Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	121
Tabelle 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	122
Tabelle 4-54: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	122
Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	124
Tabelle 4-56: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	124
Tabelle 4-57: Zusammenfassung der Ergebnisse für GADOLIN .....	130
Tabelle 4-58: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	134
Tabelle 4-59: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase.....	145
Tabelle 4-60: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline .....	146
Tabelle 4-61: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Register of Controlled Trials.....	147
Tabelle 4-62: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ClinicalTrials.gov.....	148
Tabelle 4-63: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU Clinical Trials Register .....	149
Tabelle 4-64: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in International Clinical Trials Registry Platform (WHO) .....	149
Tabelle 4-65 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GADOLIN.....	198
Tabelle 4-66 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GADOLIN .....	214
Tabelle 4-67: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen.....	214

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	54
Abbildung 2: GADOLIN Studiendesign.....	65
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS (Datenschnitt 01.09.2014).....	79
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS (Datenschnitt 30.11.2018).....	79
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS (Bewertung durch IRC) (Datenschnitt 01.09.2014) .....	84



**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADL	Activities of daily living (Aktivitäten des täglichen Lebens)
AEGT	Roche Standard Adverse Event Group Terms
AESI	Adverse events of special interest (unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
anti-HBc	Hepatitis B core antigen (Hepatitis B-Core-Antigen)
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
Benda	Bendamustin
BMI	Body-Mass-Index
BMJ	British Medical Journal
BOR	Bestes Gesamtansprechen (BOR, Best overall response)
CD20	B-Lymphocytenantigen CD20
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (oder Prednisolon/Methyl-prednisolon)
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CR	Complete response (vollständiges Ansprechen)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kriterien zur Erfassung unerwünschter Ereignisse)
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison/Prednisolon/Methylprednisolon
DFS	Disease-free survival (krankheitsfreies Überleben)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DOR	Duration of response (Dauer des Ansprechens)
DSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status

eCRF	Electronic Case report form (elektronischer Prüfbogen)
EFS	Event-free survival (ereignisfreies Überleben)
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Europäische Organisation für Krebsforschung und -behandlung)
EQ-5D	European quality of life-5 dimensions questionnaire (europäischer Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in fünf Dimensionen)
EQ-5D-3L	European quality of life-5 dimensions-3 level questionnaire (europäischer Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in fünf Dimensionen und drei Ausprägungen)
EQ-5D-VAS	European quality of life-5 dimensions-visual analogue scale questionnaire (europäischer Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in fünf Dimensionen und visueller Analogskala)
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register
EuroQol	International research group European Quality of Life
EWB	Emotional well-being (emotionales Wohlbefinden)
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma
FACT-LymS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale
FACT-TOI	Functional Assessment of Cancer Therapy-Trial Outcome Index
FC	Fludarabin und Cyclophosphamid
FCM	Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (Internationaler prognostischer Index für folliculäre Lymphome)
FPFV	First patient first visit (Erster Patient erste Visite)
FU	Follow-up
FU1M2	Follow-up Visite 1 Monat 2
FWB	Functional well-being (funktionelles Wohlbefinden)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-Benda	Obinutuzumab in Kombination mit Benda als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie

G-CHOP	Obinutuzumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (oder Prednisolon/Methyl-prednisolon)
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
HTLV-1	Humanes T Zell-lymphotrope Virus Typ 1
i. d. R.	In der Regel
i.v.	Intravenös
ICH	International Conference on Harmonization
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IDMC	Independent Data Monitoring Committee (unabhängiges Datenüberwachungskomitee)
iNHL	Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom
inkl.	Inklusive
INN	International nonproprietary name of pharmaceutical substances
IPI	Internationaler Prognose Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
IRR	Infusion-related reaction
ITT	Intention to treat
ITT-FL	Intention to treat Population mit folliculärem Lymphom
IVRS	Interactive voice response systems (zentrales elektronisches Randomisierungssystem)
IxRS	Interactive voice or web-based response system (zentrales elektronisches Randomisierungssystem)
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
KOF	Körperoberfläche
LPFV	Last patient first visit (letzter Patient erste Visite)
LPLV	Last patient last visit (letzter Patient letzte Visite)
MCP	Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison

MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimally important difference (validierter oder etablierter Schwellenwert)
MMRM	Mixed effect model repeat measurement (gemischtes Modell für wiederholte Messwerte)
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MZL	Marginalzonen-Lymphom
N	Anzahl der Patienten
n. a.	Nicht ausgewertet
n.d.	Subgruppenanalyse nicht durchgeführt/nicht durchführbar
n. e.	Nicht erreicht
n.i.	Subgruppenanalyse nicht interpretierbar
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events
NHL	Non-Hodgkin's Lymphoma (Non-Hodgkin-Lymphom)
NYHA	The New York Heart Association
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PCR	Polymerase chain reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PD	Progressive disease (Progression)
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie- Computertomographie
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PR	Partial response (partiell Ansprechen)
PRO	Patient reported outcomes
PT	Preferred Term
PWB	Physical well-being (körperliches Wohlbefinden)
R-CHOP	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (oder Prednisolon/Methyl-prednisolon)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RNS	Ribonukleinsäure
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistical analysis plan (statistischer Analyseplan)
SD	Stabile Erkrankung
SGB	Sozialgesetzbuch

SLL	Small Lymphocytic Lymphoma (kleinzelliges lymphozytisches Lymphom)
SMQs	Standardised MedDRA Queries (Standardisierte MedDRA-Abfragen)
SOC	System organ class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SWB	Social/family well-being (soziales/familiäres Wohlbefinden)
TLN	Tumorregister Lymphatische Neoplasien
TLS	Tumorlyse-Syndrom
TOI	Total Outcome Index
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time to event
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)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
ZA	Zwischenauswertung
z. B.	Zum Beispiel
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 Bendamustin, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie, wird angewendet bei Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden“ (1).

Die Zulassung für dieses Anwendungsgebiet wurde bereits am 13.06.2016 erteilt. Die zugehörige Nutzenbewertung erfolgte gemäß Anforderungen für Orphan Drugs, d.h. es waren keine Nachweise zum Zusatznutzen im Verhältnis zur ZVT vorzulegen. Seit der Zulassung hat sich Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie (G-Benda) als Therapiestandard für Patienten im Anwendungsgebiet etabliert. Das vorliegende Dossier dient der Neubewertung von Obinutuzumab nach Überschreiten der 50 Mio. Umsatzgrenze mit folgender Fragestellung:

Wie groß ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie (G-Benda) im zugelassenen Anwendungsgebiet im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Bendamustin (Benda) 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 GADOLIN (GAO4753g) 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 Kapitel 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 folgen den Vorgaben der G-BA Verfahrensordnung (VerfO) (2). Die Bewertung erfolgte auf Basis der zur Verfügung stehenden Studienberichte zur Zulassungsstudie GADOLIN, ergänzt durch für die Nutzenbewertung notwendige Zusatzanalysen.

Zur Bewertung der Aussagekraft von GADOLIN 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-Benda im Vergleich zu Benda wird auf Basis der randomisierten, multizentrischen, offenen, aktiv kontrollierten Phase III-Studie GADOLIN (GAO4753g) anhand der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt und bewertet.

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

Die Studienpopulation umfasste Patienten mit histologisch gesicherter Diagnose eines indolenten Non-Hodgkin-Lymphoms (iNHL), die auf Rituximab oder eine Rituximab-haltige Therapie kein Ansprechen oder eine Progression während oder bis zu sechs Monate nach der Behandlung zeigten. Diese Patienten werden auch als Rituximab-refraktär bezeichnet. Da G-Benda für die Indikation FL zugelassen ist, wird nachfolgend ausschließlich diese zulassungskonforme präspezifizierte Teilpopulation von GADOLIN (FL-Patienten) betrachtet und als Gesamtpopulation (FL) bezeichnet.

Die in GADOLIN untersuchte Patientenpopulation ist aufgrund der Rituximab-Refraktarität eine Population mit ungünstiger Prognose, da ein fehlendes oder nur kurzes Therapieansprechen mit einem kürzeren Gesamtüberleben einhergeht (3). Als Therapieziel wird bei diesen Patienten daher ein verlängertes Überleben bei gleichzeitigem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angestrebt (4).

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben (OS)*

G-Benda ist Benda statistisch signifikant überlegen und reduziert das Sterberisiko gegenüber Benda um 29 % (Hazard Ratio [HR] 0,71; 95 %-Konfidenzintervall [KI] [0,51; 0,98],  $p=0,0343$ ). Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (30.11.2018) lagen im G-Benda-Arm 66 (40,2 %) Todesfälle und im Benda-Arm 85 (49,7 %) Todesfälle vor. Das mediane Überleben im Benda-Arm beträgt 60,3 Monate, im G-Benda-Arm wurde es nicht erreicht.



## **Morbidität**

### *Progressionsfreies Überleben (PFS) (Bewertung durch IRC)*

G-Benda vermindert das Risiko für ein PFS-Ereignis (Bewertung durch ein unabhängiges Bewertungsgremium [IRC, Independent review committee]) im Vergleich zu Benda signifikant um 52 % (HR 0,48; 95 %-KI [0,34; 0,68],  $p < 0,0001$ ; Datenschnitt 01.09.2014). Der G-BA hat den Endpunkt PFS in den Indikation iNHL bereits in anderen Verfahren in der Bewertung berücksichtigt (5, 6).

### *Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)*

Die Analysen zur Veränderung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D-VAS zeigten bei Verwendung einer validierten und akzeptierten MID (minimal important difference) keine signifikanten Unterschiede zwischen G-Benda und Benda (Datenschnitt 01.09.2014).

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym)*

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit validierter und akzeptierter MID für die Skalen FACT-LymS und FACT-G, zeigten in der Gesamtschau keine signifikanten Unterschiede zwischen G-Benda und Benda (Datenschnitt 01.09.2014). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bleibt auf hohem Niveau stabil.

## **Verträglichkeit**

Aufgrund der Unterschiede in Behandlungsdauer und –phasen in beiden Studienarmen (Benda: sechs Monate Induktionstherapie, G-Benda: Gesamtbehandlungsphase bestehend aus sechs Monaten Induktionstherapie und maximal 24 Monaten Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab Monotherapie für Patienten mit Ansprechen auf die Induktionstherapie) wird in der Ergebnisdarstellung zwischen den Behandlungsphasen unterschieden. Eine Verzerrung der UE-Auswertung zuungunsten von G-Benda ergibt sich durch eine ungleiche UE-Erfassung in beiden Studienarmen: Für die Mehrzahl der Patienten (150/168) im Benda-Arm wurde über die Induktionstherapie hinaus keine systematische UE-Erfassung durchgeführt.

Bewertungsrelevant sind die Daten zur Gesamtbehandlungsphase. Der unterschiedlichen Behandlungsdauer wird durch Time to event (TTE)-Analysen Rechnung getragen. Da eine direkte Vergleichbarkeit primär nur für die Induktionstherapie mit gleicher Behandlungsdauer in beiden Armen gegeben ist, werden diese Daten zusätzlich dargestellt.

In GADOLIN lag für die Gesamtstudienphase in keinem Endpunkt der generellen Verträglichkeit ein Nachteil für G-Benda vor. Auch die spezifische Verträglichkeit war zwischen beiden Studienarmen in der Gesamtstudienphase weitgehend ausgeglichen.

Die Analyse der System organ classes/Preferred Terms (SOC/PT), die während der Gesamtstudienphase in einem der beiden Studienarme häufig ( $\geq 10\%$ ) auftraten, zeigt lediglich im Endpunkt Hypotonie einen Nachteil für G-Benda. Alle Hypotonie-Ereignisse im G-Benda-Arm

standen im Zusammenhang mit infusionsbedingten Reaktionen (IRR, infusion-related reactions) und waren reversibel. Die Anzahl der Grad 3 Hypotonien im G-Benda-Arm war ähnlich der im Benda-Arm (drei vs. zwei Ereignisse). Alle übrigen Hypotonien waren als Grad 1 und Grad 2 unerwünschtes Ereignis (UE) als nicht schwer einzustufen.

Bei der Analyse der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (AESI) und SOC/PT (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere UE) der Gesamtstudienphase ließen sich nur wenige signifikante Unterschiede feststellen: Signifikante Vorteile für G-Benda waren bei den AESI Infektion, schwerwiegende Infektion, Neoplasie und Zweitneoplasie/Zweitmalignom zu finden. Im Rahmen der SOC/PT-Analyse zeigten SUE Infektionen und parasitäre Erkrankungen, SUE Neoplasien, SUE Pneumonie sowie schwere Infektionen und parasitäre Erkrankungen, schwere Neoplasien, schwere Anämie und schwere Pneumonie signifikante Vorteile der G-Benda-Therapie. Ein signifikanter Nachteil für G-Benda wurde für das AESI schwerwiegende Neutropenie dokumentiert. Dieser Unterschied führte zu keinem erhöhten zeitadjustierten Risiko für das Auftreten klinisch relevanter, Neutropenie-assoziiierter Komplikationen, wie febrile Neutropenien und Infektionen. Bei der SOC schwere Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen sowie dem PT schwere IRR war ein weiterer signifikanter Unterschied zuungunsten von G-Benda zu finden.

In den Ergebnissen der Induktionsphase, die im Dossier ergänzend dargestellt werden, zeigten sich keine abweichenden Tendenzen vom bekannten Obinutuzumab-Verträglichkeitsprofil.

Insgesamt ist das Verträglichkeitsprofil von G-Benda bei deutlich längerer Behandlungszeit im Vergleich zu Benda und trotz Verzerrung in der Erfassung von UE zuungunsten von G-Benda nicht nachteilig.

### **Subgruppenanalysen**

Im Rahmen der Subgruppenanalysen traten einzelne signifikante Interaktionen für die Subgruppe geografische Region auf. In weitergehenden Analysen konnte hierfür keine medizinische Rationale identifiziert werden. Daher lässt sich nicht auf einen konsistenten Effekt schließen. Entsprechend kann nicht von einem Effektmofikator ausgegangen werden. Die beobachteten Effekte sind als Zufallsbefunde zu werten.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

#### ***Mortalität***

##### *Gesamtüberleben (OS)*

G-Benda ist im Gesamtüberleben der ZVT Benda signifikant überlegen. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der schlechten Prognose der Patienten im Anwendungsgebiet von Bedeutung und entspricht einem **geringen Zusatznutzen**.

### **Morbidität**

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS) (Bewertung durch IRC)*

G-Benda reduziert im Vergleich zu Benda signifikant das Risiko für ein PFS-Ereignis. Hieraus ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)*

G-Benda zeigt im Vergleich zu Benda keine Unterschiede bezüglich des Gesundheitszustands.

#### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym)**

Gerade bei Patienten mit iNHL, wie dem FL, 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. G-Benda zeigt bei überlegener Wirksamkeit gegenüber Benda keine Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und erhält diese auf hohem Niveau. Dies entspricht **keinem Zusatznutzen** in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität.

### **Verträglichkeit**

Die Verträglichkeit von G-Benda war trotz deutlich längerer Behandlungsdauer und Kombinationstherapie im Vergleich zu Benda insgesamt nicht nachteilig. Kein Nachteil durch UE entspricht für den Endpunkt Verträglichkeit der Bewertung „**kein Zusatznutzen**“.

### **Zusammenfassung**

G-Benda ist Benda im Endpunkt OS signifikant überlegen und reduziert im Vergleich zu Benda signifikant das Risiko für ein PFS-Ereignis (Bewertung durch IRC) bei vergleichbarer gesundheitsbezogener Lebensqualität und nicht nachteiliger Verträglichkeit. In der Gesamtschau ergibt sich ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von G-Benda gegenüber der ZVT Benda.

In den Subgruppenanalysen wurden keine Effektmodifikatoren identifiziert. Alle Patienten der Zielpopulation profitieren gleichermaßen von G-Benda. Die Studienpopulation entspricht dem deutschen Versorgungskontext sowohl im Hinblick auf allgemeine als auch auf krankheitsspezifische Patientencharakteristika.

Der Stellenwert von G-Benda in der Therapie von erwachsenen Patienten mit Rituximab-refraktärem follikulärem Lymphom 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 (7–9).

## 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<sup>®</sup>) in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie, wird angewendet bei Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu sechs Monate nach der Behandlung progredient wurden (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-Benda im zugelassenen Anwendungsgebiet im Vergleich zur ZVT unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit?

Die Fragestellung wird anhand der Zulassungsstudie GADOLIN (GAO4753g) diskutiert und wie folgt konkretisiert (10):

### **Patientenpopulation**

Gemäß der Zulassung von Obinutuzumab umfasst die für die Fragestellung betrachtete Zielpopulation Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu sechs Monate nach der Behandlung progredient wurden (1). Diese Patienten werden auch als Rituximab-refraktär bezeichnet (7).

### **Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist G-Benda gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab 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 die Chemotherapie Benda als eine Option der patientenindividuellen Chemotherapie 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 Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität (11). Daher werden folgende Endpunkte als patientenrelevant eingestuft und im vorliegenden Dossier dargestellt:

#### *Mortalität*

- OS

#### *Morbidität*

- PFS (Bewertung durch IRC)
- Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym)

#### *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 Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu sechs Monate nach der Behandlung progredient wurden	A1 Abweichende Patientenpopulation	Die Patientenpopulation entspricht der Zulassung von Obinutuzumab (1)
Prüfintervention	E2 <i>Induktionstherapie:</i> Zyklus 1 1.000 mg Obinutuzumab an Tag 1, 8 und 15; zusätzlich Benda als intravenöse Infusion an den Zyklustagen 1 und 2 Zyklen 2 – 6 1.000 mg Obinutuzumab an Tag 1; zusätzlich Benda als intravenöse Infusion an den Zyklustagen 1 und 2 für insgesamt maximal sechs Behandlungszyklen von jeweils 28 Tagen Dauer. <i>Erhaltungstherapie:</i> Patienten, die auf eine Induktionstherapie (d. h. die ersten sechs Behandlungszyklen) mit G-Benda vollständig oder partiell ansprechen oder deren Erkrankung nicht weiter fortgeschritten ist: 1.000 mg Obinutuzumab als Einzelsubstanz einmal alle zwei Monate über einen Zeitraum von zwei Jahren oder bis zur Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt).	A2 Abweichende Intervention Abweichende Dosierung Abweichende Formulierung Abweichende Kombination Obinutuzumab Monotherapie	Intervention einschließlich Dosierung gemäß Fachinformation von Obinutuzumab (1)
Vergleichsintervention	E3 Monotherapie mit Benda CHOP CVP Ibritumomab-Tiuxetan MCP FCM	A3 Abweichende Vergleichstherapie	Gemäß G-BA ist die ZVT eine patientenindividuelle Chemotherapie (z. B. Benda) oder Ibritumomab-Tiuxetan.
Patientenrelevante Endpunkte	E4 Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung von Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener 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)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studien-dauer	E5	Keine Einschränkung	A5	Keine Einschränkung	Es werden keine Einschränkungen bzgl. der Studiedauer vorgenommen, da diese in klinischen Studien in der Onkologie häufig ereignisabhängig ist.
Studientyp	E6	RCT	A6	Studien ungeeigneter Evidenzklasse, retrospektive oder unvollständige Studien 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)
Publikationstyp	E7	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des 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 und Englisch	A8	Publikationen in anderer Sprache	Standardsprache der Publikationen und Sprache des vorliegenden Dossiers

Benda: Bendamustin; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (oder Prednisolon/Methylprednisolon); CVP: Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison/Prednisolon/Methylprednisolon; FCM: Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron; FL: Follikuläres Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MCP: Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison; OS: Gesamtüberleben; RCT: Randomisierte kontrollierte klinische Studie; 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. Die Recherche 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 bestanden jeweils aus den drei Blöcken Intervention, Indikation und Studientyp. Zur Eingrenzung auf den Studientyp „randomisierte kontrollierte Studien“ wurde der validierte Filter nach Wong verwendet (12). In der Cochrane-Datenbank wurden nur die beiden 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 finden 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](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), [EU Clinical Trials Register \(EU-CTR\)](http://www.clinicaltrialsregister.eu), ([www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), [International Clinical Trials Registry Platform Search Portal \(ICTRP Search Portal\)](http://www.ictcp.com),

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](http://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<sup>1</sup>. 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 11.03.2021. 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, GADOLIN, NCT01059630, GAO4753g und GO01297.

#### **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 Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack 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):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- 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

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- 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 zu GADOLIN, 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 Studie 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)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*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 GADOLIN werden anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (I-

---

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

tem 2b bis 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt. Die Erstellung des CONSORT-Statements basiert auf den Studienunterlagen zu GADOLIN (10, 13).

#### 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 GADOLIN werden folgende zu Studienbeginn erhobene Patientencharakteristika dargestellt:

##### ***Demografische Patientencharakteristika***

- Geschlecht
- Alter
- Gewicht
- Größe
- Körperoberfläche (KOF)
- Body Mass Index (BMI)
- Geografische Region
- Ethnische Zugehörigkeit

##### ***Krankheitsspezifische Patientencharakteristika***

- iNHL-Subtyp



- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)
- Ann-Arbor-Stadium bei Diagnose
- Internationaler prognostischer Index für folliculäre Lymphome (FLIPI, Follicular Lymphoma International Prognostic Index)
- Knochenmarkbefall
- Extranodaler Befall
- Zeit von initialer FL-Diagnose bis Randomisierung
- Bulky Disease ( $\geq 6$  cm)
- Anzahl Vortherapien
- Art der Refraktärität

Weitere demografische und krankheitsspezifische Patientencharakteristika sowie weitere/andere Kategorisierungen können dem Studienbericht entnommen werden (10).

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Der (Zusatz-)Nutzen eines Arzneimittels wird anhand von patientenrelevanten Endpunkten bewertet, die den therapeutischen Effekt für den Patienten abbilden. Hierzu gehört, wie sich ein Patient fühlt, ob er seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann und ob er überlebt (14). 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 GADOLIN werden als patientenrelevant eingestuft:

- Mortalität
  - OS
- Morbidität (Beschwerden und Komplikationen)
  - PFS (Bewertung durch IRC)
  - Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym)
- Verträglichkeit
  - UE

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben (OS)***

#### Operationalisierung:

In GADOLIN 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 (10).

#### Patientenrelevanz:

Gemäß IQWiG ist eine Verlängerung des Überlebens ein herausragendes Therapieziel in der Behandlung onkologischer Erkrankungen und per Definition patientenrelevant (11, 15). 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 (16, 17).

#### Validität:

OS gilt für den Nachweis des klinischen Nutzens als „Goldstandard“ (18, 19). 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 GADOLIN und wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintreten eines PFS-Ereignisses (Progression, Rezidiv oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat). Der Endpunkt wurde durch den Prüfarzt (primärer Endpunkt) und durch ein IRC (sekundärer Endpunkt) beurteilt, 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 (10).

Bei PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt. Deshalb werden zusätzlich zu den Ergebnissen zu PFS auch die Ergebnisse für Zeit von der Randomisierung bis Progression/Rezidiv und 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 (20). 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 (21–23). Folglich ist die Lebensqualität meist eingeschränkt. Eine Verzögerung der mit Progression oder Rezidiv verbundenen Konsequenzen stellt für den Patienten einen wahrnehmbaren Vorteil dar.

Der G-BA hat PFS in der frühen Nutzenbewertung von Idelalisib im Anwendungsgebiet „Erstlinientherapie von chronische lymphatische Leukämie (CLL)-Patienten mit 17p-Deletion oder Tumorprotein-53 (TP53)-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind“ für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt (5). 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 (5). Die Operationalisierung von PFS in GADOLIN ist vergleichbar mit der Operationalisierung in der Studie, die der Nutzenbewertung von Idelalisib zugrunde lag (6, 10).

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

#### Validität:

In GADOLIN 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. Der Endpunkt PFS (Bewertung durch IRC) unterlag somit keiner subjektiven Interpretation und wird als valide erachtet.

#### ***Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)***

##### Operationalisierung:

Zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes als Teilaspekt der Morbidität wurde der standardisierte Patientenfragebogen EQ-5D verwendet. Er besteht aus einem fünfdimensionalen deskriptiven Teil und einer visuellen Analogskala (VAS). Die fünf Dimensionen des deskriptiven Teils (Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit) werden jeweils in drei Stufen (kein Problem, moderate Probleme oder schwere Probleme) unterteilt. Anhand der EQ-5D-VAS können die Patienten ihren unspezifischen Gesundheitszustand mittels einer Skalierung von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) bewerten (24).

##### Patientenrelevanz:

Die EQ-5D-VAS ermöglicht eine Bewertung des aktuellen Gesundheitszustands durch den Patienten selbst (25). Eine Verbesserung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D-VAS ist entsprechend § 2 Abs. 3 AM-NutzenV patientenrelevant (11).

##### Validität:

Die EQ-5D-VAS wurde von EuroQol entwickelt, bereits in zahlreichen Studien mit onkologischen Patienten eingesetzt (26, 27) und ist für die deutsche Bevölkerung validiert (28). Das IQWiG bestätigt die Validität der EQ-5D-VAS und ihre Relevanz für die Nutzenbewertung

(29, 30). Da das Instrument im Rahmen der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch G-BA und IQWiG der Morbidität zugeordnet wird, werden die Ergebnisse der EQ-5D-VAS im vorliegenden Dossier unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt (30). Die in GADOLIN gewählte MID von zehn Punkten entspricht dem oberen Grenzwert der in der Literatur beschriebenen Spanne von sieben bis zehn Punkten (31). Daher werden sowohl das Messinstrument als auch das verwendete Responsekriterium als valide eingestuft.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kam in GADOLIN der Fragebogen FACT-Lym zum Einsatz.

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym)***

##### Operationalisierung:

Der FACT-Lym erfasst neben der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch generelle Symptome einer onkologischen Erkrankung. Er besteht aus dem generischen Kernfragebogen FACT-G, der anhand von 27 Items die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei onkologischen Patienten erhebt (PWB, SWB, EWB und FWB<sup>5</sup>), und der Subskala FACT-LymS, die anhand von 15 Items Lymphom-spezifische Aspekte misst.

##### Patientenrelevanz:

Per Definition gilt die gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevant. Sie wird in GADOLIN anhand des FACT-Lym adäquat operationalisiert und ist entsprechend § 2 Abs. 3 AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten (11, 15).

##### Validität:

Der FACT-Lym ist eine krankheitsspezifische Variante des FACT-Fragebogens. Er wurde speziell zur Erhebung der Lebensqualität von Lymphom-Patienten entwickelt und 2013 in einer Studie an Patienten mit NHL validiert (32). Der FACT ist standardisiert, validiert und zusammen mit den Fragebogen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) am weitesten verbreitet (33). Die in GADOLIN gewählten Schwellenwerte von fünf (FACT-LymS) bzw. sechs Punkten (FACT-G) zur Abbildung der FACT-Lym-Responder sind in der Literatur etabliert (32, 34). Daher werden sowohl Messinstrument als auch das verwendete Responsekriterium als valide eingestuft.

### **Verträglichkeit**

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

---

<sup>5</sup>PWB: Physical well-being, SWB: Social/family well-being, EWB: Emotional well-being, FWB: Functional well-being

### Operationalisierung:

Die generelle Verträglichkeit beschreibt mehrere UE-Kategorien, anhand derer eine quantitative Einordnung des Verträglichkeitsprofils von G-Benda im Vergleich mit Benda erfolgt (10). 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 4-35).

### Patientenrelevanz:

Die Arzneimittelverträglichkeit hat einen Einfluss auf das Wohlbefinden sowie den Gesundheitszustand des Patienten und ist gemäß Verfahrensordnung des G-BA als patientenrelevant einzustufen (2). Medizinisch und für den Patienten bedeutsame Verträglichkeitsendpunkte umfassen v. a. UE höherer Schweregrade ( $\geq$  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 (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 in 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 Gesamtpopulation (FL) (Zulassungspopulation), die nach dem ITT-Prinzip („as randomized“) ausgewertet wurden. Die Patienten wurden für die statistische Auswertung ihrem bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet. 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 (Refraktärer Typ, vorangegangene Therapien und geografische Region) zu Studienbeginn in das Modell einbezogen. Der Stratifizierungsfaktor geografische Region wurde, wie im SAP definiert, nicht als Faktor in das jeweilige Modell mitaufgenommen,

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<sup>®</sup> 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 (14).

Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basierte auf dem RR. Der p-Wert wurde für das RR angegeben. Wenn zu diesen Endpunkten eine TTE-Analyse vorlag, erfolgte die Interpretation anhand der TTE-Analyse und die Analysen der binären Endpunkte wurden nur als supportiv betrachtet. 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 noch 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 (Ausnahme: geografische Region) in das Modell einbezogen.

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SAS<sup>®</sup> und der Prozedur GENMOD durchgeführt.

### ***Analyse patientenberichteter Endpunkte***

Für die patientenberichteten Endpunkte (gemessen mit FACT-G, FACT-LymS und EQ-5D-VAS) wurden Responderanalysen, gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (MMRM, Mixed effect model repeat measurement-Analysen) und Analysen der Mittelwerte

pro Visite durchgeführt. Als MID für die Responderanalysen wurden fünf (FACT-LymS), sechs (FACT-G) bzw. zehn Punkte (EQ-5D-VAS) gewählt.

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 (10). 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 beiden Behandlungsarmen wurde mit den gemäß Allgemeinen Methoden des IQWiG empfohlenen relativen und absoluten Effektmaße verglichen (siehe Analyse binärer Endpunkte) (14). Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte generell nicht.

Wegen der unterschiedlich langen Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen wurden die Verträglichkeitsendpunkte zudem mit der (oben beschriebenen) TTE-Analyse ausgewertet. Das erstmalige Auftreten eines Ereignisses definierte hierbei ein Event.

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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>6</sup> 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<sup>7</sup> 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<sup>8, 6</sup> 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 werden, 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.

---

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.



#### 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 GADOLIN Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt PFS (Bewertung durch Prüfarzt) durchgeführt (z. B. für alternative Definitionen des Endpunktes). Die Ergebnisse sind im CSR beschrieben und bestätigen die Robustheit der Analysen (10). 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 Gesamtpopulation (FL). Für die Hauptanalysen zur Verträglichkeit wird die Safety-Population herangezogen. Die Analysen beziehen sich jeweils auf die komplette Studiendauer und auf die für die Nutzenbewertung relevanten Analysezeitpunkte. Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit wurden für die Gesamtraten UE, UE Grad  $\geq 3$ , UE Grad 3, UE Grad 4 und UE Grad 5, SUE sowie für Behandlungsabbrüche aufgrund UE durchgeführt.

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 GADOLIN)
- 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-Benda im Vergleich mit Benda 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 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 relevante Parameter. Für die Endpunkte zur Verträglichkeit wurden die nach SGB V relevanten Subgruppen Alter, Geschlecht, geografische Region und Krankheitsschwere (FLIPI) auf mögliche Effektmodifikationen untersucht.

Folgende Subgruppen waren in GADOLIN präspezifiziert (a priori definierte Subgruppen) und sind auch in der CONSORT-Tabelle detailliert beschrieben (siehe Tabelle 4-65):

- Alter (< 60 Jahre, ≥ 60 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch, andere)
- Geografische Region (verwendete Kategorien Stratifizierung: Nordamerika, Westeuropa, Osteuropa; verwendete Kategorien Dossier: Nordamerika, Westeuropa, andere)
- FLIPI (niedrig=0 – 1, intermediär=2, hoch= > 3)
- FLIPI2 (niedrig=0, intermediär=1 – 2, hoch= > 3)
- Baseline ECOG PS (ECOG PS=0 – 1, ECOG PS=2)
- Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL; unabhängig=5 – 6, etwas abhängig=3 – 4, sehr abhängig=0 – 2)
- Bestes Ansprechen auf vorangegangene Therapie (CR/PR, SD, PD)
- Histologischer Grad (follikulär; 1, 2, 3, 3A oder 3B)
- Fcγ Polymorphismen:
  - Fcγ-Rezeptor Status IIa (131HH, 131HR, 131RR)
  - Fcγ-Rezeptor Status IIIa (158FF, 158VF, 158VV)
  - Fcγ-Rezeptor Status IIB/IIC (232II, 232IT, 232TT)
- Zeit von initialer FL-Diagnose bis Randomisierung (< 6, 6 – 12, > 12 Monate)
- Absolute Lymphozyten-Zahl (≥ Median, < Median)
- β2-Mikroglobulin (≥ 3,5, < 3,5 mg/l)
- Anzahl Vortherapien (≤ 2, > 2)
- Art der Refraktärität (Rituximab-Monotherapie, Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie)
- BMI (< 18,5=Untergewicht, 18,5 – 24,9=Normalgewicht, 25 – 29,9=Übergewicht, ≥ 30=Fettleibigkeit)
- Histologie (follikuläres NHL, nicht-follikuläres NHL)
- Internationaler Prognose Index (IPI) (niedrig=0 – 1, niedrig intermediär=2, hoch intermediär=3, hoch=4 – 5)

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 FL liegt das mittlere Erkrankungsalter zwischen 60 und 65 Jahren und das Erkrankungsrisiko steigt mit zunehmendem Alter kontinuierlich an (7). Der Trennpunkt zur Unterscheidung von jüngeren und älteren Patienten ist in GADOLIN  $< 60$  vs.  $\geq 60$  Jahre.

### ***Geschlecht***

Die Differenzierung erfolgt nach Geschlecht männlich oder weiblich. Frauen erkranken geringfügig häufiger als Männer an einem FL.

### ***Krankheitsschwere (FLIPI)***

Die Krankheitsschwere wurde mit dem FLIPI erfasst. Dieser beschreibt primär zum Zeitpunkt der Diagnose das Risikoprofil der Patienten anhand der Faktoren Anzahl der Lymphknotenregionen, Alter, Ann-Arbor-Stadium, Laktatdehydrogenase (LDH)-Erhöhung und Hämoglobinkonzentration (38). Es wurden die etablierten Kategorien niedriges Risiko (0 – 1), intermediäres Risiko (2) und hohes Risiko (3 – 5) verwendet.

### ***Geografische Region (anstelle von Zentrums- und Ländereffekten)***

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 (39).
- 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 (39).
- 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 (39).

Ist der Anteil kleiner Zentren bzw. Länder mit wenigen Patienten hoch, wird ein Fokus auf diese als nicht sinnvoll erachtet (39). 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 (39). Ein Pooling von kleinen Zentren über verschiedene geografi-

sche 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 Region („Nordamerika, Westeuropa, 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 GADOLIN in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten in allen Armen bzw.  $\geq 10$  Patienten in allen Armen

Kategorie	Zentrum			Länder			Region		
	n	%	% randomisierter Patienten	n	%	% randomisierter Patienten	n	%	% randomisierter Patienten
Gesamt	76	100,0	100,0	14	100,0	100,0	3	100,0	100,0
< 10	76	100,0	100,0	10	71,4	29,3	0	0,0	0,0
$\geq 10$	0	0,0	0,0	4	28,6	70,7	3	100,0	100,0
Quelle: (40)									

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).

GADOLIN wurde weltweit in den Regionen Nordamerika, Westeuropa und Osteuropa 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 Ausscheidung von Arzneimitteln, äußere Faktoren, wie Diät oder Umweltfaktoren, oder eine Kombination aus beidem angenommen (41). In GADOLIN erfolgte die Unterscheidung hinsichtlich der Kategorie kaukasisch in Abgrenzung zu anderen.

**Baseline ECOG PS**

Der ECOG PS ist ein etabliertes Instrument zur Messung des Allgemeinzustandes und wird auf einer Skala von 0 (uneingeschränkte normale Aktivität) bis 5 (Tod) erhoben. In GADOLIN wurden Patienten mit einem ECOG PS zwischen 0 und 2 eingeschlossen. Die Unterscheidung in den Subgruppenanalysen erfolgte anhand der Kategorien 0 – 1 und 2.

**ADL**

Als weiterer potenziell prognostischer Faktor wurden die Aktivitäten des täglichen Lebens anhand der validierten Skala ADL erhoben. Für die Auswertung werden die Werte in die Kategorien unabhängig (5 – 6), gewisse Abhängigkeit (3 – 4) und sehr abhängig (0 – 2) eingeteilt.

**Histologischer Grad (follikulär; 1, 2, 3, 3A oder 3B)**

Gemäß World Health Organization (WHO) wird das FL in die Grade 1, 2, 3A und 3B unterteilt. FL der Grade 1 – 3A gehören zu den indolenten Lymphomen, die Ausprägung Grad 3B gehört zu den aggressiven Lymphomen und wird anders behandelt. Die Kategorien der Subgruppenanalysen entsprechen der beschriebenen Einteilung durch die WHO (42). Das Grading follikulärer Lymphome unterstützt die prognostische Einschätzung und kann die Bestimmung der besten Therapiestrategie erleichtern.

**Zeit von initialer FL-Diagnose bis Randomisierung (< 6 Monate, 6 – 12 Monate, > 12 Monate)**

Als möglicher prognostischer Faktor wurde auch die Zeit von der initialen Diagnose des FL bis zur Randomisierung untersucht. Hierfür wurden die Kategorien < 6 Monate, 6 – 12 Monate und > 12 Monate unterschieden.

**Fcγ-Rezeptor Status IIa/IIIa/IIb/IIc**

Für Fcγ-Rezeptor Status IIa (131HH, 131HR, 131RR), Fcγ-Rezeptor Status IIIa (158FF, 158VF, 158VV) und Fcγ-Rezeptor Status IIb/IIc 232II, 232IT, 232TT) wurden Subgruppenanalysen durchgeführt.

**Anzahl Vortherapien (Stratifizierungsfaktor), bestes Ansprechen auf vorangegangene Therapie, Art der Refraktärität (Stratifizierungsfaktor)**

Der prognostische Einfluss vorangegangener Therapien wurden anhand der Anzahl vorangegangener Therapien ( $\leq 2$ ,  $> 2$ ), des besten Ansprechens auf die vorangegangene Therapie (CR/PR, SD, PD) sowie der Art der Refraktärität (Rituximab Monotherapie, Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie) untersucht (43).

**Absolute Lymphozyten-Zahl ( $\geq$  Median,  $<$  Median)**

Ein möglicher prognostischer Einfluss der absoluten Lymphozyten-Zahl wurde anhand der Kategorien  $\geq$  Median und  $<$  Median untersucht.

 **$\beta$ 2-Mikroglobulin (< 3,5 mg/l,  $\geq$  3,5 mg/l)**

Die Prüfung einer Effektmodifikation durch  $\beta$ 2-Mikroglobulin erfolgte anhand der Einteilung  $\geq 3,5$  mg/l und  $< 3,5$  mg/l.

**BMI**

Für die Subgruppenanalysen im Hinblick auf den BMI wurde nach Untergewicht ( $< 18,5$ ), Normalgewicht ( $18,5 - 24,9$ ), Übergewicht ( $25 - 29,9$ ) und Fettleibigkeit ( $\geq 30$ ) unterschieden.

**Nicht berücksichtigte Subgruppen**

Folgende in GADOLIN präspezifizierte Subgruppen wurden für das vorliegende Dossier nicht berücksichtigt:

***Histologie (follikuläres NHL, nicht-follikuläres NHL)***

Diese Unterscheidung war in GADOLIN für die Abgrenzung von FL-Patienten zu Patienten mit Marginalzonen-Lymphom (MZL) und Patienten mit kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL, Small lymphocytic lymphoma) relevant. Da im vorliegenden Dossier ausschließlich Patienten mit FL betrachtet werden, wurde diese Subgruppe nicht berücksichtigt.

***IPI (niedrig=0 – 1, niedrig intermediär=2, hoch intermediär=3, hoch=4 – 5)***

Der IPI ist in GADOLIN für Patienten mit MZL und Patienten mit SLL von Bedeutung. Da diese nicht Bestandteil der Population des Dokuments sind, hat diese Subgruppe entsprechend keine Relevanz für die Nutzenbewertung.

***FLIPI2 (niedrig=0, intermediär=1 – 2, hoch=> 3)***

Der FLIPI2 hat eine geringere Relevanz für die Bewertung des Risikoprofils der Patienten als der FLIPI. Daher wurde für die Subgruppenanalysen auf den FLIPI fokussiert.

**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 damit berücksichtigten Interaktionstests lässt sich wie folgt darstellen (siehe Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests

	<b>Wirksamkeit</b>	<b>PRO</b>	<b>Verträglichkeit</b>	<b>Insgesamt</b>
Anzahl der Endpunkte	2	6	7	15
Anzahl der Subgruppen	18	18	4	-
Durchführbare Subgruppenanalysen maximal	<b>36</b>	<b>216</b>	<b>28</b>	<b>280</b>
Durchgeführte Subgruppenanalysen <sup>a</sup>	<b>20</b>	<b>69</b>	<b>23</b>	<b>112</b>
Anzahl erwarteter falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha=0,05$	<b>1.0</b>	<b>3.5</b>	<b>1.2</b>	<b>5.6</b>
<p>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 Responderanalysen 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.</p> <p>PRO: Patient-reported Outcome (patientenberichteter Endpunkt).</p>				

Damit ergeben sich insgesamt 112 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. 99,7 %. Entsprechend beträgt die Wahrscheinlichkeit von mindestens einer falsch positiven Entscheidung nahezu 100 %. Deshalb wird als methodisches Kriterium für die 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 (GADOLIN) 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 internationale 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 Analysemethoden darstellen<sup>9</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>10</sup> 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)<sup>11</sup> und Rücker (2012)<sup>12</sup> 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<sup>13</sup>.

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).

---

<sup>9</sup> 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](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>10</sup> 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.

<sup>11</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>12</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>13</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>14, 15, 16</sup>

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrundeliegende 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.

---

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> 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

<sup>16</sup> 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 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
NCT01059630 (GADOLIN, GAO4753g GO01297)	ja	ja	abgeschlossen	04/10 – 11/18	<u>G-Benda:</u> Obinutuzumab + Benda <u>Benda:</u> Benda
NP40126 (NCT03467373)	nein	ja	laufend	Beginn: 03/18	Dosiseskalation R/R NHL Dosisexpansion R/R NHL DLBCL G/R-CHOP DLBCL CHOP
GO40150 (NCT03369964)	nein	ja	abgebrochen	03/18 – 08/19	Atezolizumab + Emactuzumab Atezolizumab + Emactuzumab + Obinutuzumab
GO29365 (NCT02257567)	nein	ja	laufend	Beginn: 10/14	Polatuzumab + Benda + Rituximab Benda + Rituximab
CAVALLI GO27878 (NCT02055820)	nein	ja	abgeschlossen	11/13 – 06/19	Venetoclax + G-CHOP Venetoclax + R-CHOP
GAUDI BO21000 (NCT00825149)	nein (supportiv)	ja	abgeschlossen	02/09 – 11/15	Obinutuzumab niedrige Dosis + CHOP Obinutuzumab hohe Dosis + CHOP Obinutuzumab niedrige Dosis + FC Obinutuzumab hohe Dosis + FC Obinutuzumab + Benda Obinutuzumab + CHOP
GAUGUIN (BO20999, NCT00517530)	nein (supportiv)	ja	abgeschlossen	09/07 - 11/13	Phase I: Dosiseskalation Phase II: Obinutuzumab (400/400 mg) Obinutuzumab (1600/800 mg) Obinutuzumab (1000/1000 mg)
GAUSS BO21003 (NCT00576758)	nein (supportiv)	ja	abgeschlossen	01/08 – 09/11	Obinutuzumab Rituximab
<u>*finanziell beteiligt</u>					

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Die Angaben zur Studiendauer wurden den Studienberichten und dem klinischen Studienregister Clinicaltrials.gov entnommen					
Atezo: Atezolizumab; Benda: Bendamustin; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (oder Prednisolon/Methylprednisolon); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; DLBCL: Diffuses großzelliges B Zell Lymphom; FC: Fludarabin und Cyclophosphamid; FL: Follikuläres Lymphom; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (oder Prednisolon/Methyl-prednisolon); R/R: rezidiert/refraktär					

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 4-5 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 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NP40126 (NCT03467373)	A2 (Abweichende Intervention)
GO40150 (NCT03369964)	A2 (Abweichende Intervention)
GO29365 (NCT02257567)	A2 (Abweichende Intervention)
CAVALLI (NCT02055820)	A2 (Abweichende Intervention)
GAUDI (NCT00825149)	A2 (Abweichende Intervention)
GAUGUIN (NCT00517530)	A2 (Abweichende Intervention)
GAUSS (NCT00576758)	A2 (Abweichende Intervention)

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

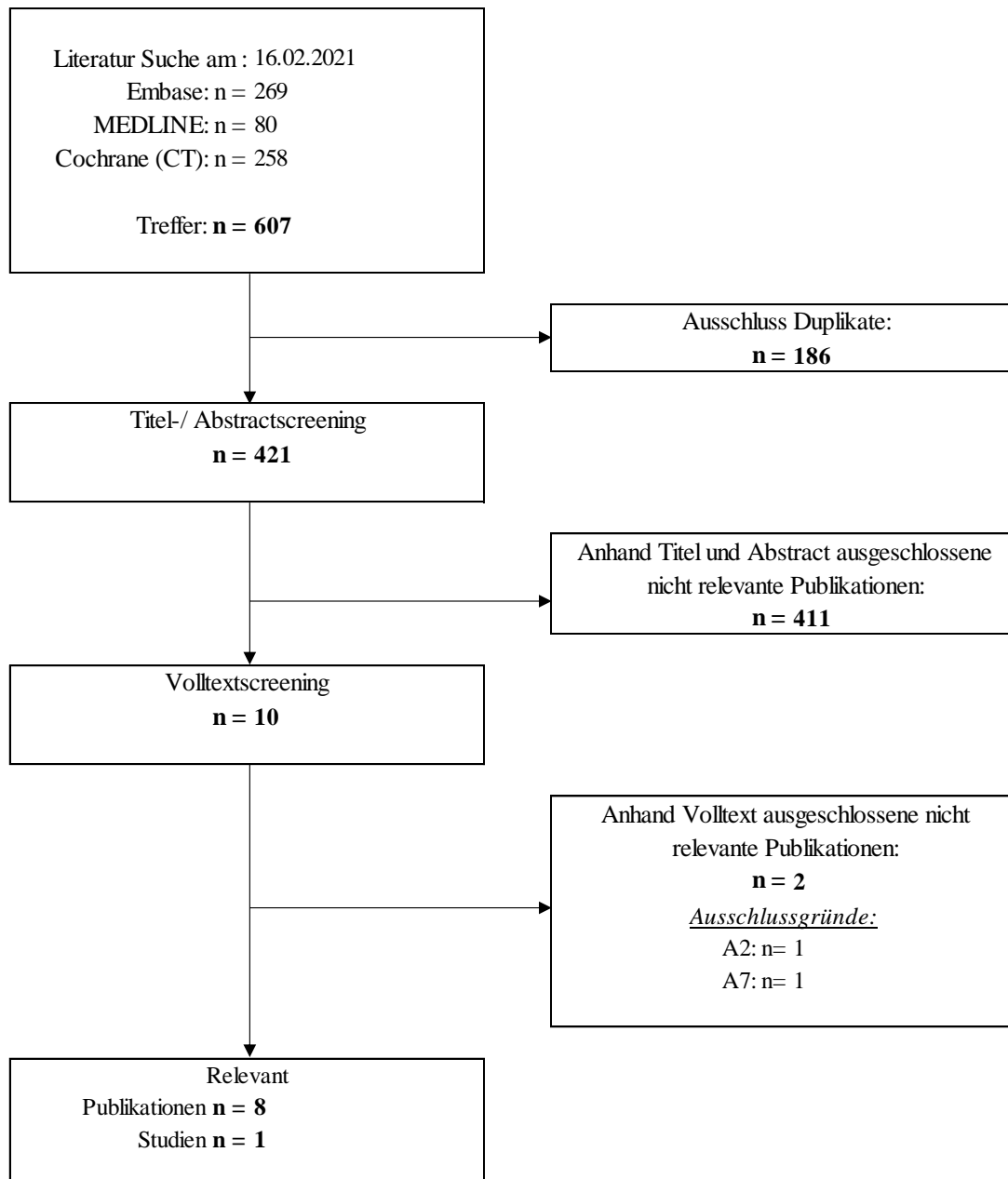
Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche 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 randomisierten kontrollierten Studien 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 421 Treffer einem Screeningprozess (siehe Abbildung 1) unterzogen, in dem sie gemäß den in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien selektiert wurden. Acht Treffer wurden durch beide Reviewer als relevant eingestuft. Identifiziert wurde die Studie GADOLIN (GAO4753g) (44–51).

**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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
GADOLIN (GAO4753g) (GO01297)	Clinicaltrials.gov (50) EU-CTR (52) WHO-ICTRP (53–55)	ja	ja (44–51)	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister 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 18.03.2021 im Clinical Data Suchportal der EMA durchgeführt. Die anschließende Selektion erfolgte gemäß den in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien. Dabei wurde die Studie GADOLIN (GAO4753g) identifiziert (50, 52–55).

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 <sup>a</sup>	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)
GADOLIN (GAO4753g) (GO01297)	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-229) (56) Nutzenbewertung G-BA (57) Amendment zur Nutzenbewertung G-BA (58) Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (59) Beschluss text (60) Tragende Gründe zum Beschluss (61)	Ja	Ja (44–51)	Ja (50, 52–55)
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 11.03.2021 durchgeführt. Dabei wurde die Studie GADOLIN (GAO4753g) 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 <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>Aktiv kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
GADOLIN (GAO4753g) (GO01297)	ja	ja	nein	ja (10, 13)	ja (50, 52–55)	ja (44–51, 56–61)
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

#### 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, Tabelle 4-10, Tabelle 4-11 sowie Tabelle 4-12 sind die eingeschlossene Studie, die Charakteristika der Interventionen und Charakteristika der Studienpopulationen dargestellt.

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

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomi- sierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeit- raum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre End- punkte
GADOLIN (GAO4753g) (GO01297)	RCT, offen, parallel	<b>Gesamte Studienpo- pulation:</b> Erwachsene Patien- ten mit Rituximab- refraktärem iNHL	<b>Gesamte Studienpo- pulation:</b> G-Benda (N=194) Benda (N=202) <b>Patienten mit FL:</b> G-Benda (N=155) Benda (N=166)	<b>Screening-Phase:</b> max. 28 Tage zur Überprüfung der Patienteneignung <b>Behandlungsphase:</b> <b>Induktionsphase:</b> G-Benda: Maximal sechs Zyklen à 28 Tage <b>Erhaltungsphase:</b> G: Alle zwei Monate, bis zu zwei Jahre <b>Follow-up Phase:</b> bis Eintreten einer Progression/Rezidiv bzw. bis 25 Mo- nate nach Ende der Induktionstherapie. <b>Nachbeobachtung:</b> bis Eintreten einer Progression/Rezidiv, Rücknahme des Einverständnis bzw bis 24 Monate nach Ende der Follow-up Phase. Eine Nachbeobachtung auf Überleben erfolgt bis max. vier Jahre nach Einschluss des letzten Patienten. <b>Nachbeobachtung auf Verträglichkeit</b> Unerwünschte Ereignisse (UE) bis 28 Tage nach Be- handlung UE Grad 3 und 4 bis sechs Monate nach Behandlung UE Infektionen Grad 3 und 4 bis zwölf Monate nach Be- handlung Ab Protokolländerung 8 (10.2013) Angleichung der UE- Beobachtungsdauer (10): UE bis 28 Tage nach Follow-up Phase UE Grad 3 und 4 bis sechs Monate nach Follow-up Phase UE Infektionen Grad 3 und 4, die in Verbindung mit der Studienmedikation stehen, bis 24 Monate nach Follow-up Phase	<b>Ort:</b> 121 Studien- zentren in 14 Ländern: Europa (Bel- gien, Deutsch- land, Frank- reich, Italien, Niederlande, Österreich, Russland, Schweden, Schweiz, Spa- nien, Tschechi- sche Republik, Vereinigtes Kö- nigreich), Ka- nada, USA. <b>Zeitraum:</b> 15.04.2010 bis 30.11.2018	<b>Primärer Endpunkt:</b> PFS (Bewertung durch IRC) <b>Sekundäre End- punkte:</b> PFS (Bewertung durch Prüfarzt) OS Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym) Verträglichkeit

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**Datenschnitte (prospektiv):**

18.04.2011

(Zwischenauswertung Verträglichkeit)

29.07.2013

(Futility PFS (IRC), Verträglichkeit)

01.09.2014

(final: PFS, Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym))

30.11.2018

(final: OS, Verträglichkeit)

Benda: Bendamustin; EQ-5D-VAS: European quality of life-5 dimensions-visual analogue scale questionnaire; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma; G-Benda: Obinutuzumab in Kombination mit Benda als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie; iNHL: indolentes Non-Hodgkin-Lymphom; IRC: Independent Review Committee; N: Anzahl der Patienten; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: Randomized Controlled Trial; UE: unerwünschte Ereignisse

Quelle: (10, 13)

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT

Studie	G-Benda	Benda	Vorbehandlung/Begleitbehandlung
GADOLIN	<p><u>Induktion:</u>  <i>Obinutuzumab:</i>  max. 6 Zyklen à 28 Tage  Zyklus 1:  Insgesamt 3.000 mg  Jeweils 1.000 mg i.v.,  Tag 1, 8 und 15  Folgezyklen (2 – 6):  1.000 mg i.v. am Tag 1</p> <p><i>Bendamustin:</i>  max. 6 Zyklen à 28 Tage  Zyklus 1 – 6:  90 mg/m<sup>2</sup> (KOF) i.v.,  Tag 1 und Tag 2</p> <p><u>Erhaltungstherapie:</u>  <i>Obinutuzumab:</i>  1.000 mg i.v. alle  zwei Monate für max.  zwei Jahre oder bis zur  Progression</p>	<p><i>Bendamustin:</i>  max. 6 Zyklen à 28 Tage  Zyklus 1 - 6:  120 mg/m<sup>2</sup> (KOF) i.v.,  Tag 1 und Tag 2</p>	<p><u>Prämedikation zur Antikörpergabe:</u>  <i>Acetaminophen/Paracetamol:</i>  (oral, 650 – 1.000 mg) etwa 30 Minuten vor  Beginn einer Obinutuzumab-Infusion</p> <p><i>Antihistaminikum:</i>  (z. B. Diphenhydramin 50 – 100 mg) etwa  30 Minuten vor Beginn einer Obinutu-  zumab-Infusion</p> <p><i>Kortikosteroide:</i>  vor erster Obinutuzumab-Infusion wird  empfohlen, prophylaktisch Kortikosteroide  (z. B. 100 mg i.v. Prednisolon oder Äquiva-  lent) einzusetzen.</p> <p>Nach Ermessen des Prüfarztes können pro-  phylaktische Kortikosteroide auch vor wei-  teren Infusionen zur Verhinderung von IRR  verabreicht werden.</p> <p>Sollten keine IRR ≥ Grad 2 auftreten, kann  nach Ermessen des Prüfarztes die Vorbe-  handlung bei den folgenden Infusionen weg-  gelassen werden.</p>
<p>Benda: Bendamustin; G-Benda: Obinutuzumab in Kombination mit Benda als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie; IRR: Infusion-related reaction; i.v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche  Quelle: (10, 13)</p>			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (demografische Patientencharakteristika) – RCT – Patienten mit FL (Datenschnitt 01.09.2014 und 30.11.2018)

GADOLIN, Patienten mit FL	Datenschnitt 01.09.2014		Datenschnitt 30.11.2018	
	G-Benda N=155	Benda N=166	G-Benda N=164	Benda N=171
<b>Geschlecht [n (%)]</b>				
männlich	85 (54,8)	95 (57,2)	91 (55,5)	98 (57,3)
weiblich	70 (45,2)	71 (42,8)	73 (44,5)	73 (42,7)
<b>Alter [Jahre]</b>				
Mittelwert (SD)	61,8 (11,2)	62,5 (11,0)	61,8 (11,2)	62,4 (11,0)
<b>Gewicht [kg]</b>				
n	153	159	161	165
Mittelwert (SD)	80,19 (17,3)	81,82 (20,1)	80,12 (17,0)	82,06 (20,0)
<b>Größe [cm]</b>				
n	153	162	162	168
Mittelwert (SD)	169,58 (9,2)	169,46 (9,6)	169,76 (9,2)	169,56 (9,6)
<b>Körperoberfläche [cm]</b>				
n	153	159	161	165
Mittelwert (SD)	1,91 (0,2)	1,92 (0,3)	1,91 (0,2)	1,92 (0,3)
<b>BMI</b>				
n	153	159	161	165
Mittelwert (SD)	27,77 (5,1)	28,30 (5,8)	27,71 (5,0)	28,35 (5,8)
<b>Geografische Region [n (%)]</b>				
Westeuropa	72 (46,5)	78 (47,0)	78 (47,6)	79 (46,2)
Nordamerika	65 (41,9)	73 (44,0)	67 (40,9)	74 (43,3)
andere	18 (11,6)	15 (9,0)	19 (11,6)	18 (10,5)
<b>Ethnische Zugehörigkeit [n (%)]</b>				
kaukasisch	139 (89,7)	143 (86,1)	144 (87,8)	148 (86,5)
andere	7 (4,5)	8 (4,9)	8 (4,9)	8 (4,7)
unbekannt	9 (5,8)	15 (9,0)	12 (7,3)	15 (8,8)
Benda: Bendamustin; BMI: Body Mass Index; FL: Follikuläres Lymphom; G-Benda: Obinutuzumab in Kombination mit Benda als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal in der Analyse Quelle: (10, 40)				

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsspezifische Patientencharakteristika) – RCT – Patienten mit FL (Datenschnitt 01.09.2014 und 30.11.2018)

GADOLIN, Patienten mit FL	Datenschnitt 01.09.2014		Datenschnitt 30.11.2018	
	G-Benda N=155	Benda N=166	G-Benda N=164	Benda N=171
<b>iNHL Subtyp [n (%)]</b> follikulär*	155 (100,0)	166 (100,0)	164 (100,0)	171 (100,0)
<b>ECOG PS [n (%)]</b> n 0 – 1 2	155 147 (94,8) 8 (5,2)	166 157 (95,7) 7 (4,3)	164 156 (95,1) 8 (4,9)	169 162 (95,9) 7 (4,1)
<b>Ann-Arbor Stadium bei Diagnose [n (%)]</b> n I II III IV unbekannt	155 9 (5,8) 15 (9,7) 31 (20,0) 90 (58,1) 10 (6,4)	165 9 (5,5) 19 (11,5) 45 (27,3) 82 (49,7) 10 (6,1)	164 9 (5,5) 16 (9,8) 33 (20,1) 96 (58,5) 10 (6,1)	170 9 (5,3) 20 (11,8) 45 (26,5) 86 (50,6) 10 (5,9)
<b>FLIPI [n (%)]</b> n niedrig (0, 1) intermediär (2) hoch (≥ 3) unbekannt	155 42 (27,1) 47 (30,3) 60 (38,7) 6 (3,9)	165 34 (20,6) 58 (35,2) 67 (40,6) 6 (3,6)	164 42 (25,6) 51 (31,1) 64 (39,0) 7 (4,3)	170 35 (20,6) 60 (35,3) 69 (40,6) 6 (3,5)
<b>Knochenmarkbefall [n (%)]</b> n ja nein morphologisch unbestimmt, IHC negativ Probe für die Auswertung unzureichend andere	150 42 (28,0) 97 (64,7) 1 (0,7) 7 (4,7) 3 (2,0)	155 50 (32,3) 100 (64,5) 4 (2,6) 0 (0,0) 1 (0,6)	159 44 (27,7) 104 (65,4) 1 (0,6) 7 (4,4) 3 (1,9)	160 51 (31,9) 103 (64,4) 4 (2,5) 1 (0,6) 1 (0,6)
<b>Extranodaler Befall [n (%)]</b> n ja nein unbekannt	155 82 (52,9) 63 (40,6) 10 (6,5)	165 76 (46,1) 77 (46,7) 12 (7,3)	164 87 (53,0) 67 (40,9) 10 (6,1)	170 80 (47,1) 78 (45,9) 12 (7,1)
<b>Zeit von initialer FL-Diagnose bis Randomisierung [n (%)]</b> < 1 Jahr 1-5 Jahre > 5 Jahre	17 (11,0) 95 (61,3) 43 (27,7)	24 (14,5) 95 (57,2) 47 (28,3)	17 (10,4) 104 (63,4) 43 (26,2)	25 (14,6) 98 (57,3) 48 (28,1)
<b>Bulky Disease (≥ 6 cm) [n (%)]</b> n < 6 cm ≥ 6 cm	155 106 (68,4) 49 (31,6)	164 106 (64,6) 58 (35,4)	164 111 (67,7) 53 (32,3)	169 109 (64,5) 60 (35,5)



GADOLIN, Patienten mit FL	Datenschnitt 01.09.2014		Datenschnitt 30.11.2018	
	G-Benda N=155	Benda N=166	G-Benda N=164	Benda N=171
<b>Anzahl Vortherapien [n (%)]</b>				
≤ 2	125 (80,6)	130 (78,3)	134 (81,7)	133 (77,8)
> 2	30 (19,4)	36 (21,7)	30 (18,3)	38 (22,2)
<b>Art der Refraktärität [n (%)]</b>				
Rituximab + Chemotherapie	130 (83,9)	127 (76,5)	139 (84,8)	129 (75,4)
Rituximab Monotherapie	25 (16,1)	39 (23,5)	25 (15,2)	42 (24,6)
Benda: Bendamustin; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FL: Follikuläres Lymphom; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; G-Benda: Obinutuzumab in Kombination mit Benda als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie; IHC: Immunhistochemie; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal in der Analyse; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom *Da alle Patienten der Population an einem FL erkrankt sind, wird die Kategorie „nicht-follikulär“ nicht dargestellt. Quelle: (10, 40)				

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 GADOLIN

GADOLIN ist eine offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie, die in 121 Studienzentren in 14 Ländern durchgeführt wurde. Patienten mit FL wurden in 76 Studienzentren in 14 Ländern in die Studie eingeschlossen (40). Die Therapie – bestehend aus einer Induktionstherapie mit Obinutuzumab in Kombination mit Benda, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie (G-Benda) – wurde mit Benda verglichen (siehe Abbildung 2).

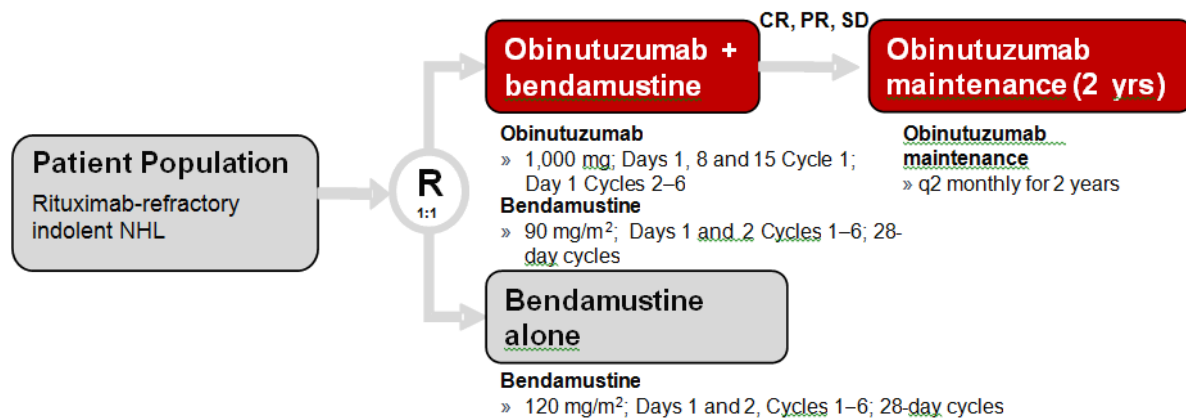


Abbildung 2: GADOLIN Studiendesign

Quelle: (10)

### Studienziel

Primäres Ziel der Studie war der Nachweis der Überlegenheit der Wirksamkeit von G-Benda gegenüber der Monotherapie mit Benda bei erwachsenen Patienten mit iNHL, die refraktär gegenüber einer Rituximab-haltigen Vortherapie sind.

### Endpunkte

Der primäre Endpunkt in GADOLIN war das durch ein unabhängiges Bewertungsgremium bewertete PFS (PFS [Bewertung durch IRC]), definiert als Zeitintervall von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines PFS-Ereignisses (Progression, Rezidiv oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat).

Sekundäre Endpunkte umfassten das durch den Prüfarzt bewertete PFS, OS, krankheitsfreies Überleben, ereignisfreies Überleben, Gesamtansprechrates (ORR, Overall response rate, gemessen als CR plus PR), Dauer des Ansprechens, Verträglichkeit, Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym).

### Statistische Analysen von TTE-Endpunkten:

Die Analyse des primären Endpunktes PFS (Bewertung durch IRC) wurde unter Verwendung eines zweiseitigen, stratifizierten Log-Rank-Tests auf einem Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt. Die HR und die korrespondierenden 95 %-KI wurden unter Einsatz eines Cox-proportionalen Hazard-Modells stratifiziert nach den Stratifizierungsvariablen iNHL Subtyp (follikulär, andere), Art der Refraktärität (Rituximab-Monotherapie, Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie) und vorangegangene Therapien ( $\leq 2$ ,  $> 2$ ) ermittelt. Der Stratifizierungsfaktor geografische Region wurde nicht als prognostischer Faktor eingeschätzt und daher nicht in der Analyse berücksichtigt. 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 Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

### ***Ein- und Ausschlusskriterien***

In die Studie wurden Patienten mit histologisch gesicherter Diagnose eines iNHL eingeschlossen, die auf Rituximab oder eine Rituximab-haltige Therapie kein Ansprechen oder eine Progression während oder bis zu sechs Monate nach der Behandlung zeigten.

### ***Studiendauer***

Der erste Patient wurde am 15.04.2010 randomisiert. Der letzte Patient wurde am 07.01.2015 in die Studie eingeschlossen. GADOLIN wurde mit dem Datenschnitt vom 30.11.2018 beendet. Zu diesem Zeitpunkt war die Nachbeobachtungsphase bei allen Patienten abgeschlossen.

### ***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 keine 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 GADOLIN***

Es waren drei Zwischenauswertungen prospektiv geplant (siehe Tabelle 4-13).

Die erste geplante Zwischenauswertung untersuchte ausschließlich die Verträglichkeit und wurde durchgeführt, als 20 Patienten rekrutiert waren und diese mindestens einen Zyklus vollendet hatten (18.04.2011).

Die zweite geplante Zwischenauswertung wurde durchgeführt, als 100 PFS-Ereignisse bewertet durch Prüfarzte dokumentiert waren (29.07.2013). Zu diesem Zeitpunkt hätte die Studie aus Sicherheitsgründen oder auf Basis der Ergebnisse zu PFS (Bewertung durch IRC) frühzeitig beendet werden können.

Die dritte geplante Zwischenauswertung erfolgte, als 170 PFS-Ereignisse bewertet durch IRC dokumentiert waren (01.09.2014). Da der primäre Endpunkt PFS zum Zeitpunkt dieser Zwischenauswertung die präspezifizierte Signifikanzgrenze für den p-Wert unterschritt, empfahl das unabhängige Datenüberwachungskomitee (IDMC, Independent Data Monitoring Committee), die Studie komplett auszuwerten. Die dritte Zwischenauswertung ist damit die primäre Analyse mit finaler bzw. konfirmatorischer Wertigkeit für die Endpunkte PFS, Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym), nicht jedoch für Gesamtüberleben und Verträglichkeit.

Der vierte Datenschnitt wurde im Rahmen der Zulassung in den USA von der FDA als ungeplante Zwischenauswertung gefordert und am 01.05.2015 durchgeführt. Beim fünften Datenschnitt handelt es sich ebenfalls um eine nicht präspezifizierte Zwischenauswertung. Diese wurde von der Studienleitung gefordert, um den OS-Vorteil, der sich im vierten Datenschnitt gezeigt hatte, zu überprüfen.

Die finale Analyse für Gesamtüberleben und Verträglichkeit war gemäß Studienprotokoll nach 226 Todesfällen geplant. Das Studienende wurde im Verlauf der Studie neu definiert als Zeit-

punkt, zu dem die Nachbeobachtung für alle Patienten abgeschlossen war (zwei Jahre Nachbeobachtung ab der letzten Dosis). Diese Änderung wurde vorgenommen, da die Sterblichkeitsrate niedriger war als ursprünglich angenommen. Dadurch endete die Studie etwa 5,5 Jahre (anstatt, wie geplant, 3,5 Jahre) nach der letzten Patientenaufnahme. Die finale Analyse für die Endpunkte Gesamtüberleben und Verträglichkeit fand zum 30.11.2018 statt.

Im vorliegenden Dossier wird für die Domänen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität die finale bzw. konfirmatorische Analyse mit Datenschnitt vom 01.09.2014 verwendet. Für die Domäne Mortalität basieren die entscheidenden Analysen auf dem finalen Datenschnitt der Studie vom 30.11.2018. Dieser wird auch für die Ergebnisse zur Verträglichkeit verwendet.

Tabelle 4-13: Datenschnitte und Wertigkeit der Analysen in GADOLIN

Auswertungen	Anzahl Ereignisse (präspezifiziert)		Datenschnitt		Wertigkeit der Wirksamkeitsanalysen			
	PFS Inv/ IRC	OS			PFS IRC	Lebens-qualität/ Gesundheitszustand	OS	Verträglichkeit
Präspezifizierte ZA Verträglichkeit (bei 20 randomisierten Patienten)	n.a.	n.a.	1	18.04.2011	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Präspezifizierte ZA Futurity PFS IRC oder Verträglichkeit	100 (Inv)	n.a.	2	29.07.2013	ZA	n.a.	n.a.	n.a.
<b>Präspezifizierte ZA Wirksamkeit und Futurity → Primärer Endpunkt unterschritt Signifikanzgrenze</b>	170 (IRC)	n.a.	3	01.09.2014	<b>final bzw. konfirmatorisch</b>	<b>final bzw. konfirmatorisch</b>	<b>ZA</b>	<b>ZA</b>
<b>Ungeplante ZA von der Behörde gefordert (90 Tage FDA)</b>	n.a.	n.a.	4	01.05.2015	FU	FU	ZA	ZA
<b>Ungeplante ZA von der Studienleitung gefordert zur Bestätigung des OS Vorteils im vierten Datenschnitt</b>	n.a.	n.a.	5	01.04.2016	FU	FU	ZA	ZA
<b>Präspezifizierte finale Auswertung, Studienende</b>	n.a.	n.a.	6	30.11.2018	n.a.	n.a.	<b>final bzw. konfirmatorisch</b>	<b>final bzw. konfirmatorisch</b>

Die präspezifizierte finale Auswertung für die Wirksamkeitsendpunkte zum Zeitpunkt, an dem 260 IRC PFS-Ereignisse dokumentiert sind, entfällt, da zum Zeitpunkt der dritten Zwischenauswertung die präspezifizierte Signifikanzgrenze für den p-Wert von PFS (Bewertung durch IRC) unterschritten wurde und die dritte Zwischenauswertung damit als die final bzw. konfirmatorische Analyse anzusehen ist.  
FU: Follow-up, ZA: Zwischenauswertung  
Quelle: (10, 13, 62)

**Randomisierung**

Die Randomisierung der Patienten erfolgte 1:1 unter Einsatz eines zentralen elektronischen Randomisierungssystems (IVRS, Interactive voice response system) stratifiziert nach den Faktoren iNHL Subtyp (follikulär, andere), refraktärer Typ (Rituximab-Monotherapie, Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie), vorangegangene Therapien ( $\leq 2$ ,  $> 2$ ) und geografische Region.

**Studienpopulation**

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 01.09.2014 waren insgesamt 396 Patienten in die Studienarme randomisiert (194 Patienten zu G-Benda und 202 Patienten zu Benda). Mit Datenschnitt vom 30.11.2018 waren 204 Patienten in den G-Benda-Arm und 209 Patienten in den Benda-Arm randomisiert. Die Verteilung nach Stratifikationsmerkmal Subtyp iNHL ist für den Datenschnitt vom 01.09.2014 der Tabelle 4-14 zu entnehmen.

Die im vorliegenden Dossier betrachtete Kombinationstherapie G-Benda ist für die Indikation FL zugelassen (1). Nachfolgend wird daher ausschließlich die zulassungskonforme präspezifizierte Population bestehend aus Patienten mit der Diagnose FL betrachtet. Entsprechend beziehen sich die Angaben zur Gesamtpopulation auf diese FL-Population.

Die demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika in beiden Studienarmen sind vergleichbar (siehe Tabelle 4-11 – Tabelle 4-12).

Tabelle 4-14: Anteil FL-Patienten in GADOLIN

Patientenpopulation in GADOLIN	G-Benda (n (%))	Benda (n (%))
<b>Datenschnitt 01.09.2014</b>		
Randomisiert	194 (100 %)	202 (100 %)
Follikuläres Lymphom	155 (79,9 %)	166 (82,2 %)
Kein follikuläres Lymphom	39 (20,1 %)	36 (17,8 %)
Benda: Bendamustin; G-Benda: Obinutuzumab in Kombination mit Benda als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie; n: Anzahl der Patienten Quelle: (10, 40)		

In Tabelle 4-15 ist die Anzahl der Patienten in beiden Behandlungsarmen dargestellt, welche die verschiedenen Beobachtungszeitpunkte zum Zeitpunkt der für das Dossier relevanten Datenschnitte erreichten.

Tabelle 4-15: Beobachtungsdauer in GADOLIN zu den relevanten Datenschnitten

GADOLIN, Patienten mit FL zum Zeitpunkt	Datenschnitt 01.09.2014		Datenschnitt 30.11.2018	
	G-Benda N=155	Benda N=166	G-Benda N=164	Benda N=171
Gesamtbeobachtungsdauer in Jahren	278,3	280,7	706,0	641,5
Mittlere Beobachtungsdauer in Monaten [min; max]	21,6 [0,4; 48,5]	20,3 [0,0; 50,0]	51,659 [0,4; 97,6]	45,014 [0,0; 100,9]
Benda: Bendamustin; G-Benda: Obinutuzumab in Kombination mit Benda als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie; FL: Follikuläres Lymphom; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm Quelle: (10, 40)				

Die Exposition der Patienten war in der Induktionsphase in beiden Studienarmen ähnlich, der Median betrug im G-Benda-Arm 23,0 Wochen und im Benda-Arm 22,6 Wochen. In der Erhaltungsphase erhielten die Patienten im Benda-Arm keine Studienmedikation (siehe Tabelle 4-16).

Tabelle 4-16: Mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patienten in GADOLIN

Behandlungsdauer (Wochen)*	G-Benda			Benda		
	n	Mean (SD)	Median [min; max]	n	Mean (SD)	Median [min; max]
<b>Datenschnitt 01.09.2014</b>						
Induktionsphase	155	22,5 (6,7)	24,1 [0,1; 37,7]	163	21,9 (6,5)	24,3 [3,6; 34,7]
Erhaltungsphase	114	50,5 (35,7)	47,1 [2,1; 103,1]	-	-	-
<b>Datenschnitt 30.11.2018</b>						
Induktionsphase	166	23,0 (6,5)	24,3 [0,1; 37,7]	166	22,6 (5,9)	24,3 [3,6; 34,7]
Erhaltungsphase	131	61,1 (37,6)	66,1 [2,1; 104,1]	-	-	-
*Die Behandlungsdauer ist in den Originalquellen in Tagen angegeben und wurde für eine konsistente Darstellung in Wochen umgerechnet. Benda: Bendamustin; G-Benda: Obinutuzumab in Kombination mit Benda als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie; n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung Quelle: (10, 40)						

## ***Intervention***

### ***G-Benda***

#### *Induktionstherapie (Kombinationstherapie):*

Im ersten Behandlungszyklus wurden 1.000 mg Obinutuzumab als intravenöse Infusion an Tag 1, Tag 8 und Tag 15 verabreicht. In den Folgezyklen 2 bis 6 erfolgte die intravenöse Infusion von 1.000 mg Obinutuzumab jeweils an Tag 1.

Kombiniert wurde Obinutuzumab mit Benda in einer Dosierung von 90 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion über 60 Minuten an Tag 1 und Tag 2 eines 28-tägigen Zyklus. Die Behandlung umfasste maximal sechs Zyklen.

#### *Erhaltungstherapie (Monotherapie):*

Nach Beendigung von Zyklus 6 erfolgte für Patienten, die auf die Induktionstherapie angesprochen hatten, eine Obinutuzumab-Erhaltungstherapie (ohne Benda) alle zwei Monate bis zum Progress, jedoch für maximal zwei Jahre.

Mit der Protokolländerung 10 vom 07.05.2015 wurde aufgrund der Überlegenheit der Kombinationstherapie ein Cross-over von Patienten aus dem Benda-Arm in den G-Benda-Arm ermöglicht. Dies betraf Patienten, die sich zu diesem Zeitpunkt noch in der Induktionstherapie befanden oder diese weniger als drei Monate ( $\pm$  vier Wochen) zuvor beendet hatten.

### ***Benda (Monotherapie)***

Die Patienten in diesem Studienarm erhielten Benda in einer Dosierung von 120 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion über 60 Minuten an Tag 1 und Tag 2 eines 28-tägigen Zyklus. Die Behandlung umfasste maximal sechs Zyklen.

## **Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Patienten in GADOLIN waren zu einem leicht überwiegenderen Anteil männlich (G-Benda: 55,5 %; Benda: 57,3 %) und im Mittel etwa 61,8 (G-Benda) bzw. 62,4 Jahre (Benda) alt. Das Tumorregister Lymphatische Neoplasien (TLN) berichtet für die Zweitlinienpopulation des iNHL 56,1 % männliche Patienten (63). Das mittlere Alter von FL-Patienten liegt laut DHGO-Leitlinie zwischen 60 und 65 Jahren (7). In GADOLIN waren 87,8 % (G-Benda) bzw. 86,5 % (Benda) der Patienten kaukasisch. Im Hinblick auf die beschriebenen Charakteristika sind die Daten aus GADOLIN damit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Nahezu alle Patienten (95,1 % G-Benda, 95,9 % Benda) hatten bei Studieneinschluss einen Allgemeinzustand (ECOG-PS) von 0-1. In einem schlechteren Allgemeinzustand (ECOG 2) befanden sich 4,1 % der Patienten. Im Vergleich dazu lag die Zahl der Zweitlinien-Patienten mit ECOG 0-1 im TLN bei 96,2 % bzw. bei 3,8 % im ECOG-PS 2 (63). Das Krankheitsstadium (Ann Arbor Klassifikation) war bei den meisten Patienten (91%) fortgeschritten (Stadium IV: 58,5 % (G-Benda), 50,6 % (Benda), Stadium III: 20,1 % (G-Benda) bzw. 26,5 % (Benda)). Im TNL waren zu Beginn der zweiten Therapielinie 55,1 % der Patienten in Ann-Arbor-Stadium IV und 24,7 % in Stadium III (63). Da Patienten mit Rituximab-Refraktärität mindestens



in der 2. Linie behandelt werden, ist ein im Vergleich zur Zweitlinienbehandlung höherer Anteil im fortgeschrittenen Stadium bzw. mit schlechterem Allgemeinzustand plausibel.

Im Hinblick auf die Prognose wiesen 39,0 % (G-Benda) bzw. 40,6 % der Patienten (Benda) einen hohen FLIPI und 31,1 % (G-Benda) bzw. 35,3 % (Benda) einen intermediären FLIPI auf. Daten des TNL beschreiben für 12,1 % der Patienten in Zweitlinienbehandlung einen hohen FLIPI und für 30,3 % der Patienten einen intermediären FLIPI (63). Somit lassen sich die Patienten in GADOLIN als Population mit hohem prognostischen Risiko einordnen. Dies bestätigen auch die Daten zu Bulky Disease ( $\geq 6$  cm), die in GADOLIN bei mehr als 30 % der Patienten vorlag (32,3 % G-Benda, 35,5 % Benda). Im TNL hatten 20,2 % der Patienten eine Bulky Disease (63). Bei etwa der Hälfte der in GADOLIN eingeschlossenen Patienten (53,0 % für G-Benda und 47,1 % für Benda) lag ein extranodaler Befall vor. Im Vergleich dazu berichtet das TLN (für alle iHNL) von 52,9 % der Patienten, die zu Beginn der zweiten Therapielinie einen extranodalen Befall aufwiesen (63). Auch im Hinblick auf krankheitsspezifische Charakteristika ist anhand der verfügbaren Daten eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

#### 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 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
GADOLIN (GAO4753g)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei GADOLIN 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 einer Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien durch ein zentrales IVRS. Die Patienten wurden nach folgenden Merkmalen stratifiziert: iNHL Subtyp (follikulär, andere), Art der Refraktärität (Rituximab-Monotherapie, Rituximab in

Kombination mit einer Chemotherapie), vorangegangene Therapien ( $\leq 2$ ,  $> 2$ ) und geografische Region (Westeuropa, Osteuropa/Naher Osten, Nordamerika/Zentralamerika/Karibik).

Durch die zentrale Vergabe der Behandlungsgruppe blieb die zugewiesene Behandlungsgruppe dem Prüfarzt bis zum Zeitpunkt der tatsächlichen Randomisierung unbekannt.

Eine Verblindung des Prüfarztes oder der Patienten wurde aufgrund der erheblichen Belastung für den Patienten durch weitere Infusionen (mehrstündige Infusion des Placebo-Antikörpers und der Placebo-Prämedikation) nicht durchgeführt. Zudem ist aufgrund des bekannten Nebenwirkungsprofils von sowohl Verum als auch Prämedikation (Kortikosteroid, Antihistaminikum) von einer Selbstentblindung des Prüfarztes auszugehen. Zur Beurteilung der Tumorprogression wurde neben der unverblindeten Erhebung durch den Prüfarzt eine verblindete Beurteilung durch ein IRC etabliert.

Durch das offene Design der Studie besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. Die fehlende Verblindung wird durch weitere Maßnahmen wie z. B. der verblindeten Bewertung des PFS durch das IRC oder Sensitivitätsanalysen auf Endpunktebene teilweise kompensiert. Das Verzerrungspotenzial ist somit endpunktspezifisch zu betrachten.

Die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier bezieht sich auf die Teilpopulation der Patienten mit FL. Diese Einschränkung auf einen Teil der Studienpopulation stellt keine Verletzung des ITT-Prinzips dar. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Gleichverteilung der FL-Patienten auf die Behandlungsarme wurde durch den Stratifizierungsfaktor „Subtyp des iNHL“ sichergestellt. Die Einschränkung der Studienpopulation wurde nicht aus studienimmanenten Gründen vorgenommen, sondern aufgrund einer Indikationsstellung der Zulassungsbehörde. Ein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial wird ausgeschlossen.

Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgten den im Analyseplan a priori spezifizierten Analysen. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Andere Verzerrungsquellen auf Studienebene wurden nicht identifiziert.

Die Patienten in den beiden betrachteten Studienarmen zeigten keine Unterschiede hinsichtlich Baseline-Charakteristika und Beobachtungsdauer.

Da nicht von einer relevanten Verzerrung auf Studienebene auszugehen ist, wird das Verzerrungspotenzial von GADOLIN 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 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
Endpunkt	OS	PFS (Bewertung durch IRC) Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym)	Generelle Verträglichkeit Spezifische Verträglichkeit
GADOLIN (GAO4753g)	ja	ja	ja	ja

#### 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 Verlaufsbeobachtungen 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  $\geq 3$ ) 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 4-19: Operationalisierung von OS

Studie	Operationalisierung
GADOLIN (GAO4753g)	<p>Der Endpunkt OS ist definiert als die Zeitspanne (in Monaten) zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes durch jegliche Ursache (d.h. Todeszeitpunkt minus Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag).</p> <p>Erhebung: Patienten, welche die Studienmedikation ohne vorherigen Progress abbrechen (z. B. aufgrund von Toxizität), verbleiben in der Studie und werden bezüglich OS in der Nachbeobachtungsphase beobachtet, ungeachtet dessen, ob eine neue Therapie begonnen wird. Patienten mit Progression/Rezidiv gehen direkt in die Nachbeobachtungsphase über. Die Patienten werden in der Follow-up Phase alle zwei Monate, danach in der Nachbeobachtungsphase zweimal jährlich für mindestens vier Jahre nach Einschluss des letzten Patienten in die Studie oder bis zum Tod des letzten Patienten in der Studie bezüglich des Versterbens nachbeobachtet.</p> <p><u>Zensierung:</u> 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.</p> <p><u>Analyse:</u> Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Kapitel 4.2 zu finden. Es werden die Daten für die Gesamtpopulation (FL) berichtet.</p> <p>Datenschnitte: 01.09.2014 und 30.11.2018</p>

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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GADOLIN (GAO4753g)	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, ergaben sich durch das offene Design keine Verzerrungsaspekte.

Die Analyse von OS für die Gesamtpopulation (FL) folgte dem ITT-Prinzip mit einer adäquaten Zensurierung der noch lebenden Patienten zum letzten Beobachtungszeitpunkt. Aufgrund der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist nicht von einer Verzerrung auszugehen.

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

Ein Wechsel zwischen beiden Therapiearmen war zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts nicht erlaubt. Mit Protokolländerung Nummer 10 war der Wechsel für Patienten des Benda-Arms in den G-Benda-Arm erlaubt. Da der zweite Datenschnitt nach Protokolländerung 10 erfolgte, war ein Wechsel zu diesem Zeitpunkt möglich gewesen. Weiter 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 4-21: Ergebnisse für OS aus RCT

<b>Gesamtüberleben (OS)</b>					
<b>Datenschnitt</b>	<b>G-Benda</b>		<b>Benda</b>		<b>G-Benda vs. Benda</b>
	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Monaten [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Monaten [95 %-KI]</b>	<b>Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert</b>
Datenschnitt (01.09.2014)	25/155 (16,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	36/166 (21,7)	n. e. [39,8; n.e]	0,71 [0,43; 1,20] 0,1976
Datenschnitt (30.11.2018)	66/164 (40,2)	n. e. [67,7; n. e.]	85/171 (49,7)	60,3 [47,8; 87,8]	0,71 [0,51; 0,98] 0,0343
Statistik: Median basierend auf Kaplan-Meier Methode; 95 %-KI: Brookmeyer und Crowley Methode; p-Wert: Stratifizierter Log-Rank-Test; Stratifizierungsfaktoren: Anzahl Vortherapien, Art der Refraktärität Population: Gesamtpopulation (FL) (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; Benda: Bendamustin; G-Benda: Obinutuzumab in Kombination mit Benda als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n. e: nicht erreicht Quelle: (10, 40)					

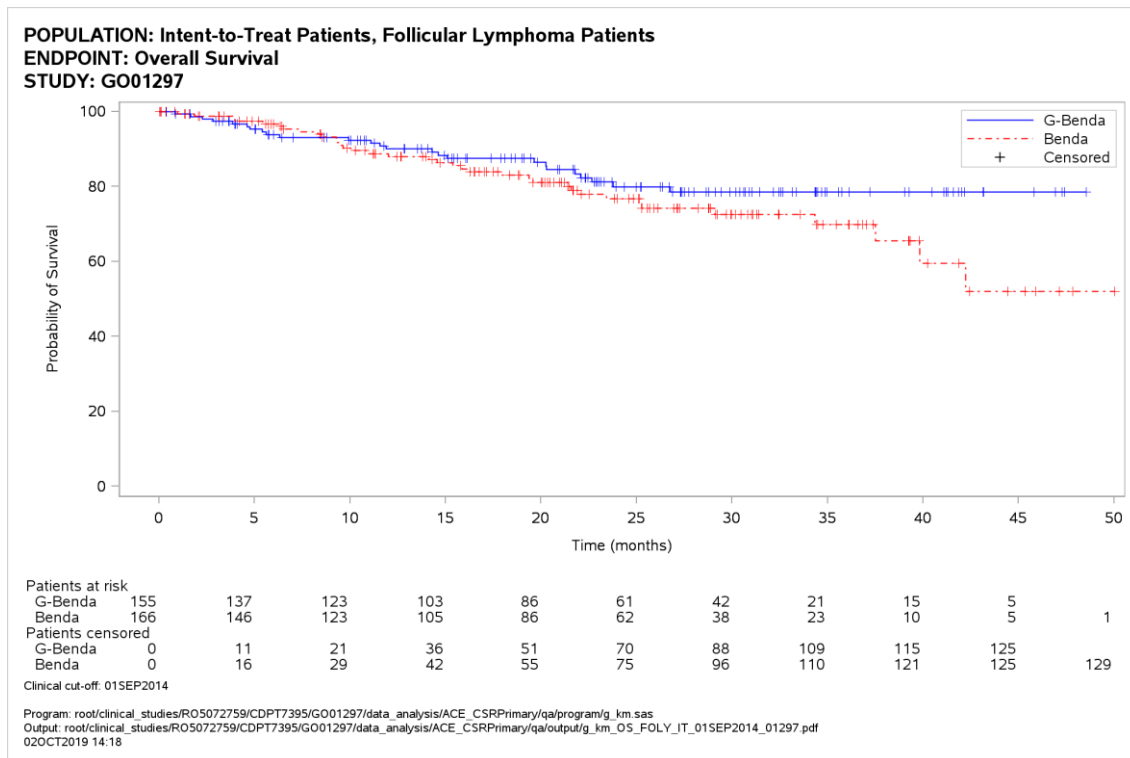


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS (Datenschnitt 01.09.2014)

Quelle: (40)

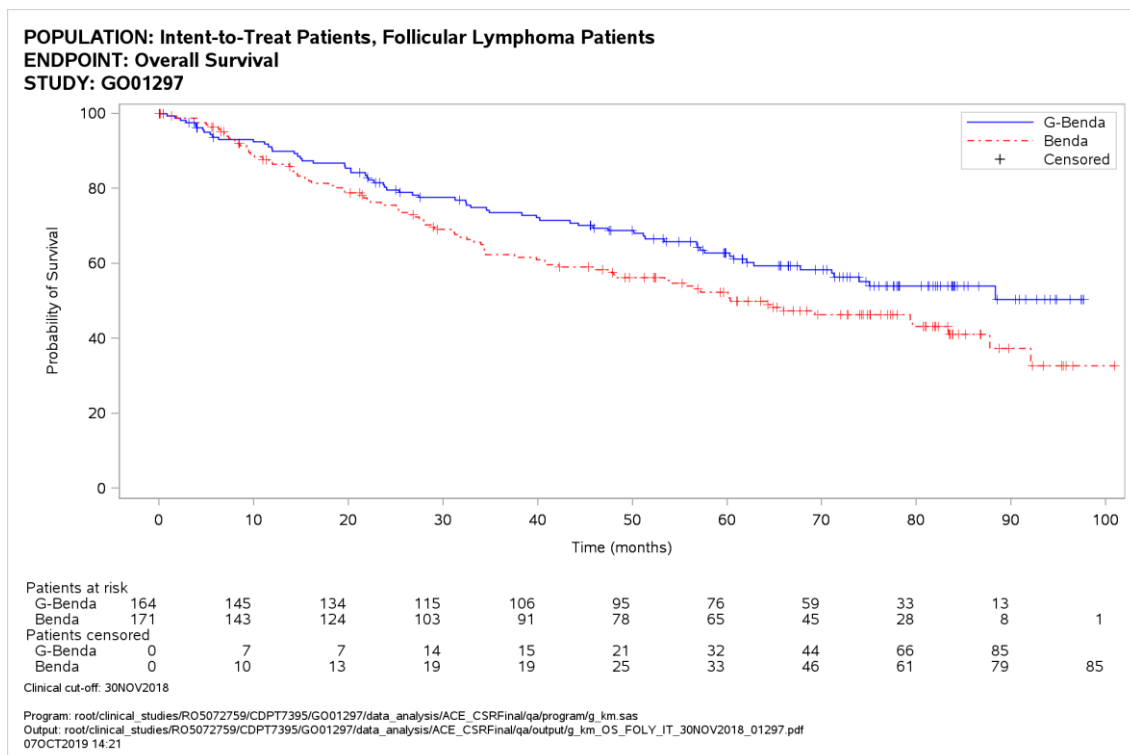


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS (Datenschnitt 30.11.2018)

Quelle: (40)



*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 (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 4-22: Operationalisierung von PFS (Bewertung durch IRC)

Studie	Operationalisierung
GADOLIN (GAO4753g)	<p>Das PFS, beurteilt durch das IRC, ist in GADOLIN der primäre Endpunkt. Es ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten eines PFS-Ereignisses. PFS-Ereignisse sind das Fortschreiten der Erkrankung (Nachweis von Progression oder Rezidiv) gemäß NHL-Responsekriterien (64) oder der Tod (unabhängig von der Todesursache), je nachdem, welches Ereignis früher eintritt.</p> <p>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.</p> <p>Eine Progression (bei partieller Remission) bzw. ein Rezidiv (nach kompletter Remission) liegt vor, wenn mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bildung neuer Läsionen (längster Durchmesser &gt; 1,5 cm) während oder zum Ende der Behandlung, selbst wenn sich andere Läsionen zurückbilden.</li> <li>• Zunahme von mindestens 50 % in der Summe der Produkte der Durchmesser zuvor identifizierter Lymphknoten oder anderer zuvor identifizierter Läsionen (z. B. in Milz oder Leber). Um als Progress gewertet zu werden, muss ein Lymphknoten mit einer kurzen Achse &lt; 1 cm sich um mindestens 50 % vergrößern und sich auf eine Größe von 1,5 x 1,5 cm ausdehnen oder sich auf &gt; 1,5 cm in der langen Achse vergrößern.</li> <li>• Zunahme von mindestens 50 % des längsten Durchmessers eines zuvor identifizierten Lymphknotens mit kürzestem Durchmesser &gt; 1 cm.</li> <li>• Zunahme oder erstmaliges Auftreten von extralymphatischen Manifestationen (maligner Pleura-/Perikarderguss oder Aszites, Hepato-/Splenomegalie, Lymphangitis der Haut oder Lunge, Knochenläsionen, zystische Läsionen).</li> </ul> <p><u>Erhebung des Tumorstatus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline Tumorerhebung maximal vier Wochen vor Randomisierung.</li> <li>• Während der Induktionstherapie erfolgt eine vollständige Erhebung des Tumorstatus (d. h. vollständige körperliche Untersuchung sowie bildgebende Verfahren) innerhalb von 14 Tagen vor Tag 1 von Zyklus 4. Bei Verdacht auf eine Progression auf der Basis eines Laborwerts oder klinischen Befundes können ungeplante Untersuchungen zur Abklärung des Tumorstatus durchgeführt werden.</li> <li>• Vollständige Erhebung des Tumorstatus bei Ende der Induktionstherapie innerhalb von vier bis sechs Wochen.</li> <li>• In der Follow-up Phase wird der Tumorstatus alle drei Monate nach dem letzten Zyklus der Induktionstherapie bzw. zu sechs Behandlungszyklen bis zur finalen Follow-up Visite (28 Tage nach Monat 24) erhoben.</li> <li>• Weiterbeobachtung von Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch bis zum Eintreten eines PFS-Ereignisses.</li> <li>• In der Nachbeobachtungsphase ab Monat 25 erfolgt eine halbjährliche Erhebung des Tumorstatus bis einschließlich Monat 49.</li> </ul> <p><u>Zensierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zensierung von Patienten ohne PFS-Ereignis oder Tod erfolgt zum Zeitpunkt der letzten IRC-Remissionsbeurteilung. Falls keine IRC-Remissionsbeurteilung nach der Baseline-Visite für einen Patienten vorliegt, wird dieser einen Tag nach der Randomisierung zensiert.</li> </ul> <p><u>PFS (Bewertung durch IRC):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung des Tumorstatus durch ein IRC bestehend aus mindestens drei verblindeten Experten (ein Onkologe und zwei Radiologen) gemäß IRC-Charter (10).</li> </ul>

- Die Bewertung stützt sich auf folgende Informationen aus Pflichtvisiten: Anamnese zu Baseline inkl. aller Angaben zu Vorbehandlungen, Ergebnisberichte von körperlichen Untersuchungen der Patienten sowie radiologische Berichte von Ergebnissen der Computertomographien (CT) vor und nach Behandlung.

Analyse: Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Kapitel 4.2 zu finden. Es werden die Daten für die Gesamtpopulation (FL) berichtet.

Datenschnitt: 01.09.2014

*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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS (Bewertung durch IRC) in RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GADOLIN (GAO4753g)	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 CT-Aufnahmen wurden verblindet und unabhängig von den Befunden der Prüfarzte bewertet.

Die Analyse des PFS folgte für die Gesamtpopulation (FL) dem ITT-Prinzip mit einer adäquaten Zensurierung der Patienten ohne PFS-Ereignis.

Ein Wechsel zwischen beiden Therapiearmen war zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts nicht erlaubt. Mit Protokolländerung Nummer 10 war der Wechsel für Patienten des Benda-Arms in den G-Benda-Arm erlaubt. Da der zweite Datenschnitt nach Protokolländerung 10 erfolgte, war ein Wechsel zu diesem Zeitpunkt möglich gewesen. Weiter sonstige verzerrungsrelevante Aspekte wurden nicht identifiziert.

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 4-24: Ergebnisse für PFS (Bewertung durch IRC) aus RCT

<b>Progressionsfreies Überleben (PFS) (Bewertung durch IRC)</b>					
<b>Datenschnitt</b>	<b>G-Benda</b>		<b>Benda</b>		<b>G-Benda vs. Benda</b>
	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Monaten [95 % KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Monaten [95 % KI]</b>	<b>Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert</b>
Datenschnitt (01.09.2014)	54/155 (34,8)	n. e. [22,5; n. e.]	90/166 (54,2)	13,8 [11,4; 16,2]	0,48 [0,34; 0,68] < 0,0001
<b>Ergänzende Analysen PFS</b>					
Zeit von der Randomisierung bis Rezidiv <sup>a</sup>	46/155 (29,7)	n. e. [29,2; n. e.]	83/166 (50,0)	14,2 [11,5; 16,4]	0,46 [0,32; 0,66] < 0,0001
Zeit von der Randomisierung bis Tod <sup>b</sup>	8/155 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/166 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,79 [0,28; 2,22] 0,6490
Statistik: Median basierend auf Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: Brookmeyer und Crowley Methode; p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test; Stratifizierungsfaktoren: Anzahl Vortherapien, Art der Refraktärität a: Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs (Ereignisse entsprechend PFS, verstorbene Patienten ohne vorheriges Rezidiv mit Zeitpunkt Tod zensiert; bewertet durch IRC) b: Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jedweder Ursache (Ereignisse entsprechend PFS - alle Todesfälle ohne vorheriges Rezidiv; Zensierung von Todesfällen mit vorherigem Rezidiv) Population: Gesamtpopulation (FL) (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; Benda: Bendamustin; G-Benda: Obinutuzumab in Kombination mit Benda als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie; IRC: Unabhängiges Bewertungsgremium; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n. e: nicht erreicht Quelle: (40)					

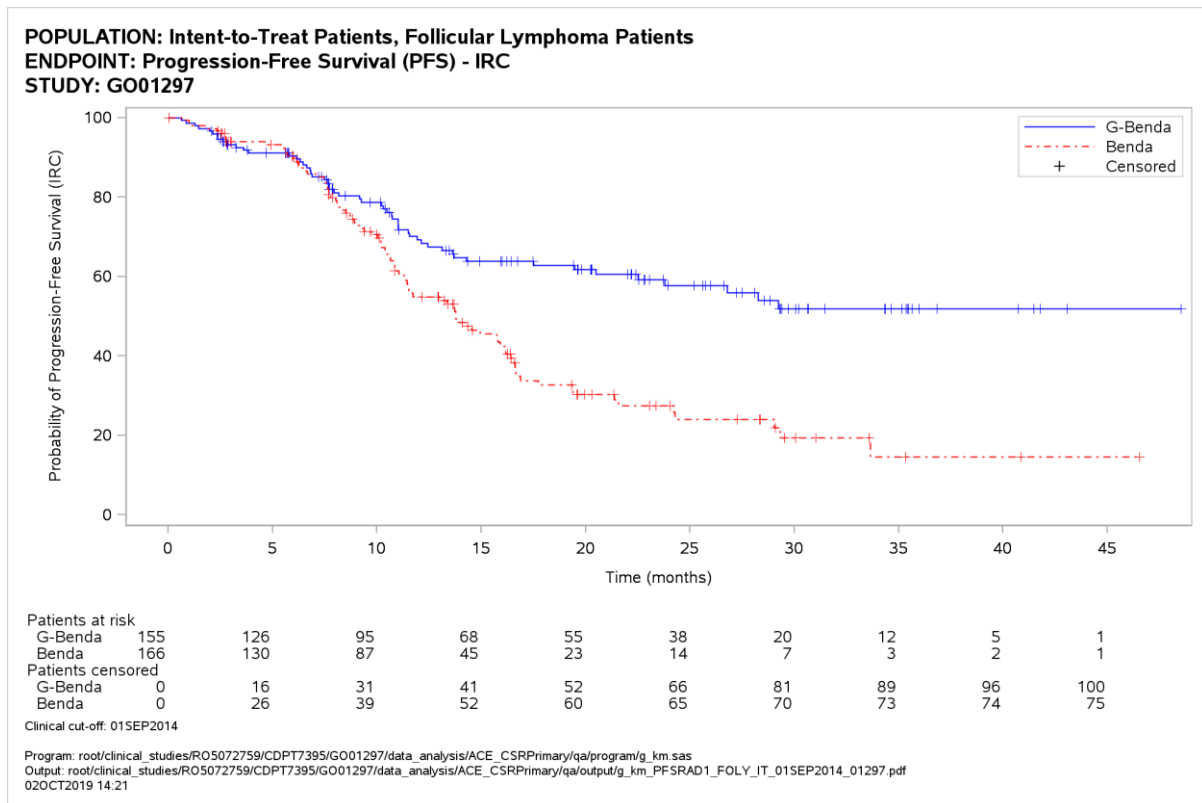


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS (Bewertung durch IRC) (Datenschnitt 01.09.2014)

Quelle: (40)

**4.3.1.3.1.3 Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) - RCT**

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Studie	Operationalisierung
GADOLIN (GAO4753g)	<p>Die Erhebung des Gesundheitszustandes als Teilaspekt der Morbidität erfolgte mit dem standardisierten Patientenfragebogen EQ-5D. Er besteht aus einem fünfdimensionalen deskriptiven Teil und einer visuellen Analogskala (VAS).</p> <p>Die fünf Dimensionen des deskriptiven Teils sind Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Die Dimensionen werden jeweils in drei Stufen (kein Problem, moderate Probleme oder schwere Probleme) unterteilt.</p> <p>Anhand der EQ-5D-VAS können die Patienten ihren unspezifischen Gesundheitszustand mittels einer Skalierung von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) bewerten (24).</p> <p>Die EQ-5D-VAS wurde von der internationalen Forschergruppe EuroQol entwickelt, bereits in zahlreichen Studien mit onkologischen Patienten eingesetzt (26, 27) und ist für die deutsche Bevölkerung validiert (28).</p> <p><u>Erhebung:</u> Der EQ-5D Fragebogen wurde während der Induktionstherapie jeweils am Tag 1 von Zyklus 1, 3 und 5 vor der Gabe der Studienmedikation ausgefüllt. In der Follow-up Phase (nach dem letzten Zyklus bzw. sechs Behandlungszyklen) wurde der Fragebogen alle zwei Monate sowie ca. 28 Tage nach Monat 24 (bzw. bei der Visite nach Behandlungsabbruch) erhoben. In der Nachbeobachtungsphase erfolgte die Erhebung alle sechs Monate.</p> <p><u>Analyse:</u> Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Kapitel 4.2 zu finden. Es werden die Daten für die Gesamtpopulation (FL) berichtet.</p> <p>Datenschnitt: 01.09.2014</p>

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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) in RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GADOLIN (GAO4753g)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunkts erfolgte mit Kenntnis der Studientherapie. Die Analyse des Gesundheitszustands folgte dem ITT-Prinzip. 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 Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) als hoch bewertet, da eine relevante Verzerrung durch die Erhebung durch den Patienten sowie durch das offene Studiendesign nicht ausgeschlossen werden kann.

*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 des Gesundheitszustands (EQ-5D-VAS) wird zu folgenden prädefinierten Zeitpunkten dargestellt:

- Zyklus 5 Tag 1 (Bewertung während der Induktionstherapie (Chemo(immun)therapie)
- Follow-up Visite 1 Monat 2 (Bewertung nach Ende der Chemo(immun)therapie)

### **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 Angaben zur EQ-5D-VAS vorlagen (siehe Tabelle 4-27).

Tabelle 4-27: Anteil der Patienten mit Bewertung zu den angegebenen Zeitpunkten (Datenschnitt: 01.09.2014)

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) – 01.09.2014						
Zeitpunkt	G-Benda (N=155)			Benda (N=166)		
	n*	m	m/n %	n*	m	m/n %
Zyklus 5 Tag 1	142	113	79,6	150	111	74,0
Follow-up Visite 1 Monat 2	129	99	76,7	135	82	60,7

\*Patienten ohne Studienabbruch bzw. ohne Ereignisse (Progress oder Tod) vor dem angegebenen Zeitpunkt gingen in die Analyse ein.  
 Benda: Bendamustin; EQ-5D-VAS: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions-Visual analogue scale; G-Benda: Obinutuzumab in Kombination mit Benda als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie; m: Anzahl Patienten mit Bewertung; n: Anzahl der Patienten, die den jeweiligen Erhebungszeitpunkt erreicht haben; N: Anzahl der Patienten in der Gesamtpopulation (FL) Quelle: (40)

### Analyse der Patienten mit Bewertung

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung des Gesundheitszustands auf Patientenebene dargestellt. Mittelwerte pro Visite (inklusive Rücklaufquoten), deren grafische Darstellung und MMRM-Analysen sind ergänzend in Anhang 4-G enthalten. Der Vergleich der Responderaten zeigt weder für die Verbesserung noch für die Verschlechterung des Gesundheitszustands einen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen G-Benda und Benda (siehe Tabelle 4-28 und Tabelle 4-29).

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D-VAS) um die MID zehn aus RCT (Datenschnitt: 01.09.2014)

Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D-VAS) – 01.09.2014						
Zeitpunkt	MID	G-Benda	Benda	G-Benda vs. Benda		
		Patienten mit Ereignis n/N (%)		ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI] p-Wert
Zyklus 5 Tag 1	10	35/107 (32,7)	36/100 (36,0)	-0,033 [-0,162; 0,097]	0,85 [0,47; 1,52]	0,91 [0,62; 1,32] 0,6184
Follow-up Visite 1 Monat 2	10	35/93 (37,6)	29/75 (38,7)	-0,010 [-0,158; 0,137]	1,03 [0,54; 1,96]	0,97 [0,66; 1,43] 0,8910

Statistik: p-Wert mittels Wald-Test bestimmt  
 (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; Benda: Bendamustin; EQ-5D-VAS: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions-Visual analogue scale; G-Benda: Obinutuzumab in Kombination mit Benda als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important difference; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko  
 Quelle: (40)



Tabelle 4-29: Ergebnisse für Verschlechterung des Gesundheitszustands (EQ-5D-VAS) um die MID zehn aus RCT (Datenschnitt: 01.09.2014)

<b>Verschlechterung des Gesundheitszustandes (EQ-5D-VAS) - 01.09.2014</b>						
		<b>G-Benda</b>	<b>Benda</b>	<b>G-Benda vs. Benda</b>		
<b>Zeitpunkt</b>	<b>MID</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>		<b>ARR [95 %-KI]</b>	<b>OR [95 % KI]</b>	<b>RR [95 %-KI] p-Wert</b>
<b>Zyklus 5 Tag 1</b>	10	16/107 (15,0)	25/100 (25,0)	-0,100 [-0,209; 0,008]	0,53 [0,26; 1,07]	0,60 [0,34; 1,05] 0,0747
<b>Follow-up Visite 1 Monat 2</b>	10	18/93 (19,4)	12/75 (16,0)	0,034 [-0,082; 0,149]	1,28 [0,57; 2,90]	1,21 [0,62; 2,35] 0,5743

Statistik: p-Wert mittels Wald-Test bestimmt  
 (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; Benda: Bendamustin;  
 EQ-5D-VAS: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions-Visual analogue scale; G-Benda: Obinutuzumab in Kombination mit Benda als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie;  
 KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important difference; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko  
 Quelle: (40)

#### 4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym) - RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym)

Studie	Operationalisierung
GADOLIN (GAO4753g)	<p>Die Erhebung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit dem FACT-Lym-Fragebogen (Version 4), einem krankheitsspezifischen Messinstrument für Lymphom-Patienten. Der FACT-Lym wurde 2013 in einer Studie in den USA bei Patienten mit NHL validiert (32). Er beinhaltet den generischen Kernfragebogen FACT-General (FACT-G), der die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten erhebt, sowie die FACT-LymS, die zusätzliche Lymphom-spezifische Aspekte misst.</p> <p>Die Subskalen des FACT-Lym umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperliches Wohlbefinden (PWB = Physical well-being): sieben Fragen</li> <li>• Soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB = Social/family well-being). sieben Fragen (inklusive einer optionalen Frage zum sexuellen Wohlbefinden)</li> <li>• Emotionales Wohlbefinden (EWB = Emotional well-being): sechs Fragen</li> <li>• Funktionelles Wohlbefinden (FWB = Functional well-being): sieben Fragen</li> <li>• Lymphom-spezifische Aspekte (FACT-Lym Subskala; 15 Fragen): Schmerzen, Schwellungen, Fieber, Nachtschweiß, Jucken, Einschlafschwierigkeiten, Gewichtsverlust, fehlender Appetit, Konzentrationsschwierigkeiten, Furcht vor Infektionen und neuen Symptomen, menschliche Isolation aufgrund der Erkrankung, emotionale Instabilität und Schwierigkeiten, die Zukunft zu planen</li> </ul> <p>Patienten bewerten die Ausprägung der empfundenen Beeinträchtigung hinsichtlich der einzelnen Aspekte während der letzten sieben Tage jeweils auf einer Skala von 0 – 4 (0 = gar nicht bis 4 = sehr stark). Aus den Werten der Einzelfragen innerhalb der Subskalen wird ein Subskalen-Ergebnis berechnet; höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität.</p> <p>Folgende Scores können berechnet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FACT-G (FACT-G=PWB+SWB+EWB+FWB); Bereich 0 – 108 Punkte</li> <li>• FACT-Lym Trial Outcome Index (FACT-Lym TOI=PWB+FWB+LymS); Bereich 0 – 116 Punkte</li> <li>• FACT-LymS; Bereich 0 – 60 Punkte</li> <li>• FACT-Lym-Gesamtscore (FACT-Lym Total = FACT-G+LymS); Bereich 0 – 168 Punkte</li> </ul> <p>Im vorliegenden Dossier wurde die Veränderung der Lebensqualität auf den Subskalen des FACT-G und FACT-LymS jeweils anhand von Responderanalysen bzgl. des Erreichens einer MID operationalisiert. Als relevanter Schwellenwert gelten für den FACT-LymS eine MID von fünf Punkten und für den FACT-G eine MID von sechs Punkten (32, 34).</p> <p><u>Erhebung:</u> Der FACT-Lym wurde während der Induktionstherapie jeweils am Tag 1 von Zyklus 1, 3 und 5 vor der Gabe der Studienmedikation ausgefüllt. In der Follow-up Phase (nach dem letzten Zyklus bzw. sechs Behandlungszyklen) wurde der Fragebogen alle zwei Monate sowie ca. 28 Tage nach Monat 24 (bzw. bei der Visite nach Behandlungsabbruch) erhoben. In der Nachbeobachtungsphase erfolgte die Erhebung alle sechs Monate.</p> <p><u>Analyse:</u> Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Kapitel 4.2 zu finden. Es werden die Daten für die Gesamtpopulation (FL) berichtet.</p> <p>Datenschnitt: 01.09.2014</p>

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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym) in RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GADOLIN (GAO4753g)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunkts erfolgte mit Kenntnis der Studientherapie.

Die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität folgte dem ITT-Prinzip.

Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgen der im SAP spezifizierten Analyse.

Weitere verzerrungsrelevante Aspekte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym) als hoch bewertet, da eine relevante Verzerrung aufgrund der Erhebung durch den Patienten sowie des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden kann.

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 5 Tag 1 (Bewertung während der Induktionstherapie (Chemo(immun)therapie)
- Follow-up Visite 1 Monat 2 (Bewertung nach Ende der Chemo(immun)therapie)

### 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 FACT-Lym Skalen vorlagen (siehe Tabelle 4-32).

Tabelle 4-32: Anteil der Patienten mit Bewertung zu den angegebenen Zeitpunkten  
(Datenschnitt: 01.09.2014)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G und FACT-LymS) – 01.09.2014							
Zeitpunkt	Subskala	G-Benda (N=155)			Benda (N=166)		
		n*	m	m/n %	n*	m	m/n %
Zyklus 5 Tag 1	FACT-LymS	142	117	82,4	150	115	76,7
	FACT-G	142	118	83,1	150	115	76,7
Follow-up Visite 1 Monat 2	FACT-LymS	129	103	79,8	135	83	61,5
	FACT-G	129	103	79,8	135	82	60,7

\*Patienten ohne Studienabbruch bzw. ohne Ereignisse (Progress oder Tod) vor dem angegebenen Zeitpunkt gingen in die Analyse ein.  
Benda: Bendamustin; G-Benda: Obinutuzumab in Kombination mit Benda als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale; FACT-G: FACT general; m: Anzahl Patienten mit Bewertung; n: Anzahl der Patienten, die den jeweiligen Erhebungszeitpunkt erreicht haben; N: Anzahl der Patienten in der Gesamtpopulation (FL)  
Quelle: (40)

### 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 MMRM-Analysen sind ergänzend in Anhang 4-G enthalten.

Der Vergleich der Responderaten in den jeweiligen Skalen zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen G-Benda und Benda (siehe Tabelle 4-33 und Tabelle 4-34).

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-Lym) um die jeweilige MID aus RCT (Datenschnitt: 01.09.2014)

Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-LymS und FACT-G) - 01.09.2014							
			G-Benda	Benda	G-Benda vs. Benda		
Zeitpunkt	Endpunkt	MID	Patienten mit Ereignis n/N (%)		ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI] p-Wert
Zyklus 5 Tag 1	FACT-LymS	5	28/114 (24,6)	30/105 (28,6)	-0,040 [-0,157; 0,077]	0,78 [0,43; 1,43]	0,86 [0,55; 1,34] 0,5020
	FACT-G	6	24/110 (21,8)	23/103 (22,3)	-0,005 [-0,117; 0,106]	0,88 [0,46; 1,71]	0,98 [0,59; 1,62] 0,9283
Follow-up Visite 1 Monat 2	FACT-LymS	5	29/99 (29,3)	26/75 (34,7)	-0,054 [-0,194; 0,086]	0,82 [0,43; 1,56]	0,84 [0,55; 1,31] 0,4491
	FACT-G	6	28/96 (29,2)	22/75 (29,3)	-0,002 [-0,139; 0,136]	0,99 [0,51; 1,94]	0,99 [0,62; 1,59] 0,9810

Statistik: p-Wert mittels Wald-Test bestimmt  
 (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; FACT-LymS: Lymphoma Subscale; FACT-G: FACT general; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important difference; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko  
 Quelle: (40)

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-Lym) um die jeweilige MID aus RCT (Datenschnitt: 01.09.2014)

Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-LymS und FACT-G) - 01.09.2014							
			G-Benda	Benda	G-Benda vs. Benda		
Zeitpunkt	Endpunkt	MID	Patienten mit Ereignis n/N (%)		ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI] p-Wert
Zyklus 5 Tag 1	FACT-LymS	5	15/114 (13,2)	15/105 (14,3)	-0,011 [-0,103; 0,080]	0,80 [0,37; 1,76]	0,92 [0,47; 1,79] 0,8084
	FACT-G	6	35/110 (31,8)	37/103 (35,9)	-0,041 [-0,168; 0,086]	0,84 [0,47; 1,49]	0,89 [0,61; 1,29] 0,5271
Follow-up Visite 1 Monat 2	FACT-LymS	5	10/99 (10,1)	7/75 (9,3)	0,008 [-0,081; 0,096]	1,19 [0,43; 3,31]	1,08 [0,43; 2,71] 0,8660
	FACT-G	6	27/96 (28,1)	23/75 (30,7)	-0,025 [-0,163; 0,112]	0,83 [0,43; 1,63]	0,92 [0,57; 1,46] 0,7165

Statistik: p-Wert mittels Wald-Test bestimmt  
 (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; FACT-LymS: Lymphoma Subscale; FACT-G: FACT general; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important difference; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko  
 Quelle: (40)

**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 4-35: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
GADOLIN (GAO4753g)	<p><b>Analyse-Population</b></p> <p>Die Analyse-Population ist die Safety-Population. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Obinutuzumab und/oder Benda) erhalten haben. Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen nach der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation zugeteilt. Patienten, die mindestens eine Dosis Obinutuzumab erhielten, wurden im G-Benda-Arm (N=164) analysiert und Patienten, die ausschließlich Benda erhielten, wurden im Benda-Arm (N=168) ausgewertet.</p> <p><b>Generelle Hinweise zu UE-Analysen</b></p> <p>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.</p> <p>UE werden gemäß MedDRA (Version: 21.1) kodiert.</p> <p>Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer beider Studienarme (sechs Monate im Benda-Arm gegenüber maximal 30 Monaten im G-Benda-Arm) wurde für die zu bewertende Gesamtstudienphase eine TTE-Analyse durchgeführt.</p> <p>Additiv werden für die Induktionsphase (vergleichbare Therapiedauer zwischen beiden Behandlungsarmen) UE nach Inzidenz komparativ in beiden Behandlungsarmen dargestellt.</p> <p><b>Generelle Verträglichkeit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate UE</li> <li>• Gesamtrate SUE</li> <li>• Gesamtrate Behandlungsabbrüche wegen UE</li> <li>• Gesamtrate nicht schwere UE (Grad 1 und Grad 2)</li> <li>• Gesamtrate schwere UE (Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>• Gesamtrate UE Grad 1</li> <li>• Gesamtrate UE Grad 2</li> <li>• Gesamtrate UE Grad 3</li> <li>• Gesamtrate UE Grad 4</li> <li>• Gesamtrate UE Grad 5</li> </ul> <p><u>Patienten mit UE:</u></p> <p>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.</p> <p><u>Patienten mit UE <math>\geq</math> Grad 3, UE Grad 3, UE Grad 4, UE Grad 5:</u></p> <p>Die Einstufung des Schweregrades eines UE erfolgte gemäß Version 4 der National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) und wurde detailliert im elektronischen Prüfbogen (eCRF, Electronic case report form) berichtet.</p> <p><u>Patienten mit SUE:</u></p> <p>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.</p> <p><u>Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE:</u></p> <p>Mit dem Endpunkt wurden alle Behandlungsabbrüche der Studienmedikation erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten.</p>

**Spezifische Verträglichkeit**SOC und PT nach MedDRA:

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

Abbruchgründe (UE):

Deskriptive tabellarische Auflistung der Abbruchgründe nach SOC und PT.

A priori definierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI, Adverse events of special interest) 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:

<b>AESI</b>	<b>Vorgehen zur Sicherheitsanalyse</b>
Neutropenie	Roche Standard AEGT: "Neutropenia and associated complications" (Neutropenie und assoziierte Komplikationen)
Schwerwiegende Neutropenie	Neutropenien, die schwerwiegend waren (Operationalisierung Neutropenie s. oben)
Spät einsetzende Neutropenie	Neutropenie ( $< 1,0 \times 10^9 /l$ ), 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 ( $\geq 1,0 \times 10^9 /l$ ) hatte
Verlängerte Neutropenie	Neutropenie ( $< 1,0 \times 10^9 /l$ ), 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)
Gastrointestinale Perforation	SMQ: "Gastrointestinal perforation" (Gastrointestinale Perforation)
Infektionen	SOC: "Infections and Infestations" (Infektionen / 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 Hepatitis B-Reaktivierung definiert werden; Anstieg der HBV DNS nach Studienbeginn ( $\geq 100$ IU/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 infusionsbedingter Reaktionen
schwerwiegende IRR	IRR, die schwerwiegend waren (Operationalisierung IRR s. oben)
Kardiale Ereignisse	SOC: „Cardiac disorders“ (kardiale Ereignisse)

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

**UE-Berichtsperiode**

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):

G-Benda-Arm:

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

Benda-Arm:

- Alle UE bis zu 28 Tage nach der letzten Follow-up Visite
- UE Grad 3 oder 4 bis zu sechs Monate nach der letzten Follow-up Visite
- Grad 3 oder 4 Infektionen bis zu 24 Monate nach der letzten Follow-up Visite
- Mit der Behandlung in Zusammenhang stehende SUE ohne zeitliche Begrenzung (auch wenn die Studie beendet wurde)
- Zweitmalignome (UE und SUE) ohne zeitliche Begrenzung (auch wenn die Studie beendet wurde)

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

Es werden die Daten für die Safety-Population basierend auf der Gesamtpopulation (FL) berichtet.

Datenschnitt: 30.11.2018

*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 4-36: 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
GADOLIN (GAO4753g) UE, Behandlungsabbruch wegen UE	niedrig	nein	nein	ja	nein	hoch
GADOLIN (GAO4753g) UE Grad $\geq 3$ , SUE	niedrig	nein	nein	ja	nein	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 (mit daraus resultierender Safety-Population), das heißt, die Patienten wurden gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation ausgewertet. Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgen den im SAP spezifizierten Analysen.

Die UE wurden durch den Prüfarzt mit Kenntnis der Studienbehandlung erhoben. Eine Beeinflussung der Studienergebnisse zur Verträglichkeit durch die 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  $\geq 3$  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 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.

Folgende Aspekte könnten zu einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten des G-Benda-Arms in der gesamten Studienphase beigetragen haben, da weniger Daten zu UE im Benda-Arm in der gesamten Studienphase erfasst wurden (Underreporting):

- Unterschiedliche Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen (Benda: sechs Monate, entsprechend sechs Zyklen Induktionstherapie mit Benda; G-Benda: 2,5 Jahre (30 Monate), entsprechend sechs Zyklen Induktionstherapie mit G-Benda, gefolgt von einer

Obinutuzumab-Erhaltungstherapie für Patienten mit Ansprechen auf die Induktion für maximal zwei Jahre)

- Bis Version 8 des Studienprotokolls (Oktober 2013) keine systematische Erfassung von UE im Anschluss an die Induktionstherapie im Benda-Arm (150 Patienten mit Dokumentation bis Tag 28 nach Induktionstherapie; 18 Patienten mit Dokumentation im Follow-up).

Weitere verzerrungsrelevante Aspekte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte UE und Therapieabbruch wegen UE als hoch und für die Endpunkte UE Grad  $\geq 3$  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.*

Aufgrund der Unterschiede in Behandlungsdauer und -phasen in beiden Studienarmen (Benda: sechs Monate Induktionstherapie, G-Benda: Gesamtbehandlungsphase bestehend aus sechs Monaten Induktionstherapie und maximal 24 Monaten Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab Monotherapie für Patienten mit Ansprechen auf die Induktionstherapie) wird in der Ergebnisdarstellung zwischen den Behandlungsphasen unterschieden.

Bewertungsrelevant sind die Daten zur Gesamtbehandlungsphase. Der unterschiedlichen Behandlungsdauer wird durch die Verwendung von TTE-Analysen Rechnung getragen. Da eine direkte Vergleichbarkeit primär nur für die Induktionstherapie mit gleicher Behandlungsdauer in beiden Armen gegeben ist, werden diese Daten (mittels RR) zusätzlich dargestellt.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für generelle Verträglichkeit (Induktionsphase) aus RCT (Datenschnitt 30.11.2018)

GADOLIN	Patienten mit Ereignis n/N (%)		G-Benda vs. Benda			
	G-Benda	Benda	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert
UE	162/164 (98,8)	165/168 (98,2)	0,006 [-0,02; 0,032]	1,47 [0,24; 8,93]	1,01 [0,98; 1,03]	0,6713
SUE	44/164 (26,8)	38/168 (22,6)	0,042 [-0,051; 0,135]	1,25 [0,76; 2,07]	1,19 [0,81; 1,73]	0,3748
Behandlungsabbruch wegen UE	20/164 (12,2)	30/168 (17,9)	-0,057 [-0,133; 0,020]	0,64 [0,35; 1,18]	0,68 [0,40; 1,15]	0,1532
Nicht schwere UE (Grad 1 und 2)	77/164 (47,0)	78/168 (46,4)	0,005 [-0,102; 0,113]	1,02 [0,66; 1,57]	1,01 [0,80; 1,27]	0,9240
Schwere UE (Grad ≥ 3)	85/164 (51,8)	87/168 (51,8)	0,000 [-0,107; 0,108]	1,00 [0,65; 1,54]	1,00 [0,81; 1,23]	0,9937
UE Grad 1	20/164 (12,2)	15/168 (8,9)	0,033 [-0,033; 0,099]	1,42 [0,70; 2,87]	1,37 [0,72; 2,57]	0,3351
UE Grad 2	57/164 (34,8)	63/168 (37,5)	-0,027 [-0,131; 0,076]	0,89 [0,57; 1,39]	0,93 [0,70; 1,23]	0,6032
UE Grad 3	43/164 (26,2)	52/168 (31,0)	-0,047 [-0,144; 0,050]	0,79 [0,49; 1,28]	0,85 [0,60; 1,19]	0,3415
UE Grad 4	40/164 (24,4)	32/168 (19,0)	0,053 [-0,035; 0,142]	1,37 [0,81; 2,32]	1,28 [0,85; 1,93]	0,2396
UE Grad 5	2/164 (1,2)	3/168 (1,8)	-0,006 [-0,032; 0,020]	0,68 [0,11; 4,12]	0,68 [0,12; 4,03]	0,6739
Statistik: p-Wert mittels Wald Test bestimmt Population: Safety-Population (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; Benda: Bendamustin; G: Obinutuzumab; G-Benda: Obinutuzumab in Kombination mit Benda als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (40)						

Tabelle 4-38: Ergebnisse für generelle Verträglichkeit (gesamte Studiendauer) aus RCT (Datenschnitt 30.11.2018)

<b>GADOLIN</b>			
<b>Endpunkt</b>	<b>G-Benda</b>	<b>Benda</b>	<b>G-Benda vs. Benda</b>
	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert</b>
UE	163/164 (99,4)	164/166 (98,8)	1,05 [0,82; 1,35] 0,6883
SUE	69/164 (42,1)	60/166 (36,1)	0,59 [0,41; 0,87] 0,0071
Behandlungsabbruch wegen UE	31/164 (18,9)	30/166 (18,1)	0,69 [0,40; 1,19] 0,1848
Nicht schwere UE (Grad 1 und 2)	161/164 (98,2)	162/166 (97,6)	0,99 [0,78; 1,27] 0,9629
Schwere UE (Grad $\geq 3$ )	117/164 (71,3)	107/166 (64,5)	0,79 [0,60; 1,04] 0,0889
UE Grad 1	147/164 (89,6)	156/166 (94,0)	0,99 [0,78; 1,27] 0,9646
UE Grad 2	142/164 (86,6)	142/166 (85,5)	0,83 [0,65; 1,07] 0,1479
UE Grad 3	105/164 (64,0)	100/166 (60,2)	0,71 [0,53; 0,95] 0,0193
UE Grad 4	58/164 (35,4)	40/166 (24,1)	1,01 [0,66; 1,56] 0,9489
UE Grad 5	13/164 (7,9)	12/166 (7,2)	0,20 [0,08; 0,50] 0,0004
Statistik: p-Wert: stratifizierter Log-rank Test Population: Safety-Population (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; Benda: Bendamustin; G-Benda: Obinutuzumab in Kombination mit Benda als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten Quelle: (40)			

### Generelle Verträglichkeit

Über die gesamte Studiendauer (Induktions- und Erhaltungstherapie) war das Risiko für das Auftreten von UE, UE Grad  $\geq 3$ , UE Grad 1, UE Grad 2, UE Grad 4, und Behandlungsabbruch wegen UE in beiden Therapiearmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-38). In den Endpunkten SUE (HR 0,59; 95 %-KI [0,41; 0,87]; p=0,0071), UE Grad 3 (HR 0,71; 95 %-KI [0,53; 0,95]; p=0,0193) und UE Grad 5 (HR 0,20; 95 %-KI [0,08; 0,50]; p=0,0004) zeigte sich ein signifikanter Vorteil für G-Benda. Eine Auflistung der häufigsten SOC/PT, die als SUE oder schweres UE kategorisiert wurden, sowie eine Liste der SOC/PT, die zum Behandlungsabbruch führten, ist in Anhang 4-G, Abschnitt 75, 77 und 80 zu finden.

In der Induktionsphase zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in jeglichen Endpunkten der generellen Verträglichkeit (siehe Tabelle 4-37).

### **Spezifische Verträglichkeit**

Die Auswertung der AESI zeigte in der gesamten Studiendauer in nahezu keinem Endpunkt einen Nachteil für G-Benda:

IRR, schwerwiegende IRR, TLS, Neutropenie, verlängerte Neutropenie, Thrombozytopenie, akute Thrombozytopenie, gastrointestinale Perforation, Hepatitis-B-Reaktivierung und kardiale Ereignisse traten mit vergleichbarem HR zwischen beiden Studienarmen auf (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 50, 51, 53, 55, 57, 58, 59, 61 und 62).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von G-Benda wurde bei den Endpunkten Infektion (HR 0,75; 95 %-KI [0,56; 1,00];  $p=0,0487$ ), schwerwiegende Infektion (HR 0,24; 95 %-KI [0,13; 0,46];  $p<0,0001$ ), Neoplasien (HR 0,19; 95 %-KI [0,09; 0,40];  $p<0,0001$ ), und Zweitneoplasie/Zweitmalignom (HR 0,13; 95 %-KI [0,06; 0,29];  $p<0,0001$ ) dokumentiert (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 52, 54 und 60).

Bei sechs Patienten im G-Benda-Arm im Vergleich zu null Patienten im Benda-Arm trat eine schwerwiegende Neutropenie auf. Hieraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil ( $p=0,0242$ ), für den aufgrund fehlender Ereignisse im Benda-Arm kein KI berechnet werden kann (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 55). Ein signifikanter Unterschied bei Neutropenien lässt sich auf SOC/PT-Ebene nicht reproduzieren. Weder SUE febrile Neutropenien, noch schwere Neutropenien oder schwere febrile Neutropenien traten mit statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Studienarmen auf (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 75 und 77).

In der Induktionsphase gab es bei keinem AESI einen statistisch signifikanten Nachteil für G-Benda (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 39-49).

Eine Analyse der SOC/PT, die bei  $\geq 10\%$  der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zeigt ein größtenteils ausgeglichenes Verträglichkeitsprofil beider Therapieregime sowohl in der Induktions-, als auch in der Gesamtstudienphase:

In der Gesamtstudienphase wurde eine Hypotonie bei 21 Patienten im G-Benda-Arm und drei Patienten im Benda-Arm dokumentiert. Für G-Benda zeigte sich ein erhöhtes zeitadjustiertes Risiko für das Auftreten von Hypotonien (HR 6,44; 95 %-KI [1,88; 21,99];  $p=0,0007$ , siehe Anhang 4-G, Abschnitt 64 für Induktionsphase und Abschnitt 73 für gesamte Studiendauer).

Alle Hypotonie-Ereignisse im G-Benda-Arm stehen im Zusammenhang mit IRR und waren reversibel. Die Anzahl der Grad 3 Hypotonien im G-Benda-Arm war ähnlich der im Benda-Arm (drei vs. zwei Ereignisse). Alle übrigen Hypotonien waren Grad 1 und Grad 2 UE und daher nicht als schwer einzustufen.

Die Auswertung der SUE SOC/PT, die bei  $\geq 5\%$  der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zeigte weder in der Induktionsphase noch in der Gesamtstudienphase signifikante Nachteile für G-Benda (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 66 für Induktionsphase und Abschnitt 75

für gesamte Studiendauer). In der bewertungsrelevanten Gesamtstudienphase finden sich signifikante Vorteile bei den SUE für G-Benda bei den SOC's Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR 0,24; 95 %-KI [0,13; 0,46];  $p < 0,0001$ ) sowie Neoplasien (HR 0,11; 95 %-KI [0,04; 0,27];  $p < 0,0001$ ). Diese Tendenz passt zu den AESI-Auswertungen. Der PT Pneumonie (HR 0,12; 95 %-KI [0,03; 0,41];  $p = 0,0004$ ) trat ebenfalls mit einem reduzierten zeitadjustierten Risiko im G-Benda-Arm auf (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 75).

Auch bei der Auswertung der schweren UE (Grad  $\geq 3$ ), die bei  $\geq 5\%$  der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zeigen sich weder in der Induktionsphase noch in der Gesamtstudienphase Tendenzen, die vom bekannten Verträglichkeitsprofil von Obinutuzumab abweichen. In der Gesamtstudienphase besteht lediglich in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (HR 3,17; 95 %-KI [1,26; 7,99];  $p = 0,0098$ ) ein statistisch signifikanter Nachteil, der hauptsächlich durch den PT IRR verursacht wird (HR 2,67; 95 %-KI [1,03; 6,89];  $p = 0,0352$ ). Statistisch signifikante Vorteile im G-Benda-Arm wurden, ähnlich wie bei der SOC/PT SUE Analyse, bei den SOC Neoplasien (HR 0,09; 95 %-KI [0,04; 0,23];  $p < 0,0001$ ), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR 0,25; 95 %-KI [0,14; 0,45];  $p < 0,0001$ ) sowie den PT Anämie (HR 0,28; 95 %-KI [0,11; 0,68];  $p = 0,0036$ ) und Pneumonie (HR 0,11; 95 %-KI [0,03; 0,42];  $p = 0,0007$ ) dokumentiert (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 68 für Induktionsphase und Abschnitt 77 für gesamte Studiendauer).

#### 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.<sup>17</sup>

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.

<sup>17</sup> unbesetzt

- 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*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-39 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil I

<b>Endpunkt</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Alter</b>	<b>Geografische Region</b>	<b>Ethnische Zugehörigkeit</b>	<b>FLIPI</b>	<b>BMI</b>	<b>ECOG PS zu Baseline</b>	<b>Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)</b>	<b>Bestes Ansprechen auf vorangegangene Therapie</b>
<b>Mortalität - OS</b>									
30.11.2018	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<b>Morbidität - PFS (Bewertung durch IRC)</b>									
01.09.2014	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<b>Morbidität - Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) - Verbesserung (Datenschnitt 01.09.2014)</b>									
Zyklus 5 Tag 1	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Follow-up Visite 1 Monat 2	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<b>Morbidität - Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) - Verschlechterung (Datenschnitt 01.09.2014)</b>									
Zyklus 5 Tag 1	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Follow-up Visite 1 Monat 2	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-LymS) - Verbesserung (Datenschnitt 01.09.2014)</b>									
Zyklus 5 Tag 1	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Follow-up Visite 1 Monat 2	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-LymS) - Verschlechterung (Datenschnitt 01.09.2014)</b>									
Zyklus 5 Tag 1	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Follow-up Visite 1 Monat 2	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) - Verbesserung (Datenschnitt 01.09.2014)</b>									
Zyklus 5 Tag 1	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Follow-up Visite 1 Monat 2	•	•	•	•	•	•	•	•	•



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Geschlecht	Alter	Geografische Region	Ethnische Zugehörigkeit	FLIPI	BMI	ECOG PS zu Baseline	Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)	Bestes Ansprechen auf vorangegangene Therapie
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) - Verschlechterung (Datenschnitt 01.09.2014)</b>									
Zyklus 5 Tag 1	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Follow-up Visite 1 Monat 2	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>Generelle Verträglichkeit (gesamte Studiendauer) (Datenschnitt 30.11.2018)</b>									
UE	●	●	●	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUE	●	●	●	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Behandlungsabbruch wegen UE	●	●	●	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwere UE (Grad ≥ 3)	●	●	●	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE Grad 3	●	●	●	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE Grad 4	●	●	●	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE Grad 5	●	●	●	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse                      ADL: Aktivitäten des täglichen Lebens; BMI: Body-Mass-Index; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; EQ-5D-VAS: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions-Visual analogue scale; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy - General; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; IRC: Independent Review Committee; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>									

Tabelle 4-40: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil II

Endpunkt	Histologischer Grad	Fcy-Rezeptor Status IIa	Fcy-Rezeptor Status IIIa	Fcy-Rezeptor Status IIb/c	Absolute Lymphozyten-Zahl	Zeit von initialer FL-Diagnose bis Randomisierung	β2-Mikroglobulin	Art der Refraktärität	Anzahl Vortherapien
<b>Mortalität - OS</b>									
30.11.2018	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<b>Morbidität - PFS (Bewertung durch IRC)</b>									
01.09.2014	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<b>Morbidität - Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) - Verbesserung (Datenschnitt 01.09.2014)</b>									
Zyklus 5 Tag 1	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Follow-up Visite 1 Monat 2	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<b>Morbidität - Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) - Verschlechterung (Datenschnitt 01.09.2014)</b>									
Zyklus 5 Tag 1	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Follow-up Visite 1 Monat 2	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-LymS) - Verbesserung (Datenschnitt 01.09.2014)</b>									
Zyklus 5 Tag 1	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Follow-up Visite 1 Monat 2	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-LymS) - Verschlechterung (Datenschnitt 01.09.2014)</b>									
Zyklus 5 Tag 1	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Follow-up Visite 1 Monat 2	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) - Verbesserung (Datenschnitt 01.09.2014)</b>									
Zyklus 5 Tag 1	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Follow-up Visite 1 Monat 2	•	•	•	•	•	•	•	•	•

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Histologischer Grad	Fcy-Rezeptor Status IIa	Fcy-Rezeptor Status IIIa	Fcy-Rezeptor Status IIb/c	Absolute Lymphozyten-Zahl	Zeit von initialer FL-Diagnose bis Randomisierung	β2-Mikroglobulin	Art der Refraktärität	Anzahl Vortherapien
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) - Verschlechterung (Datenschnitt 01.09.2014)</b>									
Zyklus 5 Tag 1	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Follow-up Visite 1 Monat 2	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<b>Generelle Verträglichkeit (gesamte Studiendauer) (Datenschnitt 30.11.2018)</b>									
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.
<p>•: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse                      ADL: Aktivitäten des täglichen Lebens; AESI: Adverse events of special interest; EQ-5D-VAS: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions-Visual analogue scale; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy -General; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale; Fcγ: kristallisierbares Fragment γ; IRC: Independent Review Committee; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>									

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-41 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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-41: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für GADOLIN und Geschlecht, Alter, Geografische Region, Ethnische Zugehörigkeit, FLIPI, BMI, ECOG PS zu Baseline, Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL), Bestes Ansprechen auf vorangegangene Therapie

Endpunkt	Geschlecht	Alter	Geografische Region	Ethnische Zugehörigkeit	FLIPI	BMI	ECOG PS zu Baseline	Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)	Bestes Ansprechen auf vorangegangene Therapie
<b>Mortalität - OS</b>									
30.11.2018	p=0,8689	p=0,1712	<b>p=0,0005</b>	n.i.	p=0,9673	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
<b>Morbidität - PFS (Bewertung durch IRC)</b>									
01.09.2014	p=0,8923	p=0,7741	<b>p=0,0095</b>	n.i.	p=0,6009	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
<b>Morbidität - Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) - Verbesserung (Datenschnitt 01.09.2014)</b>									
Zyklus 5 Tag 1	p=0,3529	p=0,3483	n.i.	n.i.	p=0,9501	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Follow-up Visite 1 Monat 2	p=0,8062	p=0,4743	n.i.	n.i.	p=0,3526	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
<b>Morbidität - Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) - Verschlechterung (Datenschnitt 01.09.2014)</b>									
Zyklus 5 Tag 1	p=0,3603	p=0,6949	n.i.	n.i.	p=0,6685	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Follow-up Visite 1 Monat 2	p=0,4292	p=0,7028	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-LymS) - Verbesserung (Datenschnitt 01.09.2014)</b>									
Zyklus 5 Tag 1	p=0,0795	p=0,0731	n.i.	n.i.	p=0,1562	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Follow-up Visite 1 Monat 2	p=0,1079	p=0,1731	n.i.	n.i.	p=0,8514	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-LymS) - Verschlechterung (Datenschnitt 01.09.2014)</b>									
Zyklus 5 Tag 1	p=0,3849	p=0,3992	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Follow-up Visite 1 Monat 2	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) - Verbesserung (Datenschnitt 01.09.2014)</b>									
Zyklus 5 Tag 1	p=0,2988	<b>p=0,0185</b>	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Follow-up Visite 1 Monat 2	p=0,4965	p=0,3653	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Geschlecht	Alter	Geografische Region	Ethnische Zugehörigkeit	FLIPI	BMI	ECOG PS zu Baseline	Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)	Bestes Ansprechen auf vorangegangene Therapie
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) - Verschlechterung (Datenschnitt 01.09.2014)</b>									
Zyklus 5 Tag 1	p=0,2286	p=0,8517	n.i.	n.i.	p=0,9381	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Follow-up Visite 1 Monat 2	p=0,2934	p=0,7055	n.i.	n.i.	p=0,9981	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
<b>Generelle Verträglichkeit (gesamte Studiendauer) (Datenschnitt 30.11.2018)</b>									
UE	p=0,6700	p=0,7164	p=0,5527	n.d.	p=0,4135	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUE	p=0,3105	p=0,6697	p=0,2636	n.d.	p=0,5366	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Behandlungsabbruch wegen UE	p=0,8383	n.i.	n.i.	n.d.	n.i.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwere UE (Grad ≥ 3)	p=0,8177	p=0,2276	p=0,2667	n.d.	p=0,9312	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE Grad 3	p=0,8062	p=0,2319	p=0,3992	n.d.	p=0,9782	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE Grad 4	p=0,6729	p=0,5856	<b>p=0,0070</b>	n.d.	p=0,8801	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE Grad 5	p=0,6960	<b>p=0,0322</b>	n.i.	n.d.	n.i.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
ADL: Aktivitäten des täglichen Lebens; AESI: Adverse events of special interest; BMI: Body-Mass-Index; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; EQ-5D-VAS: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions-Visual analogue scale; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy -General; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale; Fcγ: kristallisierbares Fragment γ; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; IRC: Independent Review Committee; n.d.: nicht durchführbar; n.i.: nicht interpretierbar; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (40)									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-42: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für GADOLIN und Histologischer Grad, Fcγ-Rezeptor Status IIa, Fcγ-Rezeptor Status IIIa, Fcγ-Rezeptor Status IIb/c, Absolute Lymphozyten-Zahl, Zeit von initialer FL-Diagnose bis Randomisierung, β2-Mikroglobulin, Refraktärer Typ, Vorangegangene Therapien

Endpunkt	Histologischer Grad	Fcγ-Rezeptor Status IIa	Fcγ-Rezeptor Status IIIa	Fcγ-Rezeptor Status IIb/c	Absolute Lymphozyten-Zahl	Zeit von initialer FL-Diagnose bis Randomisierung	β2-Mikroglobulin	Art der Refraktärität	Anzahl Vortherapien
<b>Mortalität - OS</b>									
30.11.2018	n.i.	p=0,5539	p=0,5657	n.i.	p=0,8177	n.i.	p=0,6484	p=0,1042	p=0,9800
<b>Morbidität - PFS (Bewertung durch IRC)</b>									
01.09.2014	n.i.	p=0,6309	p=0,5502	n.i.	p=0,4345	n.i.	p=0,8708	p=0,6646	p=0,1780
<b>Morbidität - Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) - Verbesserung (Datenschnitt 01.09.2014)</b>									
Zyklus 5 Tag 1	n.i.	p=0,6107	p=0,9322	n.i.	p=0,2795	n.i.	p=0,3887	p=0,3756	p=0,1498
Follow-up Visite 1 Monat 2	n.i.	p=0,5571	n.i.	n.i.	p=0,2548	n.i.	p=0,3307	p=0,1505	p=0,3469
<b>Morbidität - Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) - Verschlechterung (Datenschnitt 01.09.2014)</b>									
Zyklus 5 Tag 1	n.i.	p=0,3570	n.i.	n.i.	p=0,0859	n.i.	n.i.	p=0,2379	p=0,1744
Follow-up Visite 1 Monat 2	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	p=0,7305	n.i.	n.i.	p=0,1556	p=0,5918
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-LymS) - Verbesserung (Datenschnitt 01.09.2014)</b>									
Zyklus 5 Tag 1	n.i.	p=0,1624	n.i.	n.i.	p=0,1305	n.i.	p=0,9008	p=0,7593	p=0,7359
Follow-up Visite 1 Monat 2	n.i.	p=0,5467	n.i.	n.i.	p=0,6208	n.i.	p=0,1810	p=0,0854	p=0,8864
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-LymS) - Verschlechterung (Datenschnitt 01.09.2014)</b>									
Zyklus 5 Tag 1	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Follow-up Visite 1 Monat 2	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Histologischer Grad	Fcy-Rezeptor Status IIa	Fcy-Rezeptor Status IIIa	Fcy-Rezeptor Status IIb/c	Absolute Lymphozyten-Zahl	Zeit von initialer FL-Diagnose bis Randomisierung	β2-Mikroglobulin	Art der Refraktärität	Anzahl Vortherapien
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) - Verbesserung (Datenschnitt 01.09.2014)</b>									
Zyklus 5 Tag 1	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	p=0,4493	n.i.	p=0,6897	n.i.	n.i.
Follow-up Visite 1 Monat 2	n.i.	p=0,5067	n.i.	n.i.	p=0,4876	n.i.	p=0,9228	n.i.	p=0,2784
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) – Verschlechterung (Datenschnitt 01.09.2014)</b>									
Zyklus 5 Tag 1	n.i.	p=0,6677	p=0,5350	n.i.	p=0,7536	n.i.	n.i.	p=0,2642	p=0,8909
Follow-up Visite 1 Monat 2	n.i.	p=0,2020	n.i.	n.i.	p=0,5941	n.i.	n.i.	p=0,1301	p=0,7194
<b>Generelle Verträglichkeit (gesamte Studiendauer) (Datenschnitt 30.11.2018)</b>									
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.
ADL: Aktivitäten des täglichen Lebens; AESI: Adverse events of special interest; EQ-5D-VAS: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions-Visual analogue scale; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy -General; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale; Fcy: kristallisierbares Fragment γ; IRC: Independent Review Committee; n.d.: nicht durchführbar; n.i.: nicht interpretierbar; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (40)									

*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-Benda im Vergleich mit Benda 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 sowie in Tabelle 4-41 und Tabelle 4-42. Die Subgruppenanalysen beziehen sich auf die Gesamtpopulation (FL) bzw. auf die FL Safety-Population für die Verträglichkeitsendpunkte, auf die komplette Studiendauer und auf 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.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-43: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau

	Anzahl durchgeführter Tests <sup>a</sup>				Anzahl Interaktionen				Anzahl falsch positiver Test-ergebnisse bei $\alpha=0,05^b$	Subgruppe mit überzufällig häufigen Interaktionen <sup>c</sup>
	Wirksamkeit (W)	Verträglichkeit (V)	PRO	Gesamtanzahl (W+V+PRO)	Wirksamkeit (W)	Verträglichkeit (V)	PRO	Gesamtanzahl (W+V+PRO)		
Geschlecht	2	7	11	20	0	0	0	0	1.0	nein
Alter	2	6	11	19	0	0	1	1	0.9	**
Ethnische Zugehörigkeit	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	nein
Geografische Region	2	5	0	7	2	1	0	3	0.4	ja
BMI	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	nein
ECOG PS zu Baseline	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	nein
Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	nein
Bestes Ansprechen auf die Therapie	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	nein
Histologischer Grad	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	nein
FLIPI	2	5	7	14	0	0	0	0	0.7	nein
Fcγ-Rezeptor Status IIa	2	0	8	10	0	0	0	0	0.5	nein
Fcγ-Rezeptor Status IIIa	2	0	2	4	0	0	0	0	0.2	nein
Fcγ-Rezeptor Status IIb/IIc	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	nein
Absolute Lymphozyten-Zahl	2	0	10	12	0	0	0	0	0.6	nein

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Anzahl durchgeführter Tests <sup>a</sup>				Anzahl Interaktionen				Anzahl falsch positiver Test- ergebnisse bei $\alpha=0,05^b$	Subgruppe mit überzufällig häufigen Interaktionen <sup>c</sup>
	Wirksamkeit (W)	Verträglichkeit (V)	PRO	Gesamtanzahl (W+V+PRO)	Wirksamkeit (W)	Verträglichkeit (V)	PRO	Gesamtanzahl (W+V+PRO)		
Zeit von initialer FL-Diagnose bis Randomisierung	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	nein
β2-Mikroglobulin	2	0	6	8	0	0	0	0	0.4	nein
Anzahl Vortherapien	2	0	7	9	0	0	0	0	0.5	nein
Art der Refraktärität	2	0	7	9	0	0	0	0	0.5	nein

a: nicht interpretierbare Subgruppenanalysen wurden nicht berücksichtigt

b: Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei  $\alpha=0,05$  in Relation zur durchgeführten Anzahl an Signifikanztests; berücksichtigt wurden die Signifikanztest der durchführbaren Subgruppenanalysen zu Wirksamkeits-, Verträglichkeits- sowie PRO-Endpunkten (relevante Beobachtungszeitpunkte "Zyklus 5 Tag 1" und "Follow-up Visite 1 Monat 2" berücksichtigt).

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.

\* Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei  $\alpha=0,05$  in Relation zur durchgeführten Anzahl an Signifikanztests, berücksichtigt wurden die Signifikanztest der durchführbaren Subgruppenanalysen der Wirksamkeits-, Verträglichkeits- sowie PRO-Endpunkten (relevante Beobachtungszeitpunkte "Zyklus 5 Tag 1" und "Follow Up Visite 1 Monat 2" berücksichtigt).

\*\* 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 zu Wirksamkeit, Verträglichkeit und patientenberichteten Ergebnissen eine überzufällige Häufung zeigt. Tabelle 4-43 stellt eine Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartender Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau über alle Endpunkte dar. Nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen wurde die Subgruppe „geografische Region“ als auffällig im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert.

Für diese identifizierte Subgruppe erfolgt in einem weiteren Schritt eine genauere Betrachtung hinsichtlich der Art der Endpunkte mit signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-44).

Tabelle 4-44: 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 (FACT-G/FACT-LymS, EQ-5D-VAS)	
			Zeitpunkt:	Zeitpunkt:
			Zyklus 5 Tag 1	Follow-up Visite 1 Monat 2
Geografische Region	OS	UE Grad 4 (gesamte Studiendauer)	–	–
	PFS (Bewertung durch IRC)	–	–	–

EQ-5D-VAS: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions-Visual analogue scale; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale; IRC: Unabhängiges Bewertungsgremium; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; UE: Unerwünschte Ereignisse

**Subgruppen mit möglicher Effektmodifikation***Ad Kriterium b: Gleichgerichtete Effekte in den Kategorien der Subgruppen.*

Nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen zeigt sich für die Subgruppe „geografische Region“ 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 4-45: Subgruppenergebnisse für Subgruppe geografische Region aus RCT

	G-Benda		Benda		G-Benda vs. Benda	Interaktion
	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	p-Wert
<b>Wirksamkeit</b>						
<b>OS (Datenschnitt 30.11.2018)</b>						
Westeuropa	37/78 (47,4)	62,1 [44,3; n.e.]	39/79 (49,4)	65,9 [32,5; n.e.]	0,92 [0,58; 1,44] 0,7052	0,0005
Nordamerika	16/67 (23,9)	n.e. [88,3; n.e.]	40/74 (54,1)	56,5 [34,2; 79,3]	0,33 [0,18; 0,59] < 0,0001	
Andere	13/19 (68,4)	60,3 [12,0; 71,3]	6/18 (33,3)	n.e. [40,9; n.e.]	2,33 [0,88; 6,16] 0,0777	
<b>PFS (Bewertung durch IRC) (Datenschnitt 01.09.2014)</b>						
Westeuropa	28/72 (38,9)	22,5 [11,9; n.e.]	42/78 (53,8)	14,2 [10,8; 19,4]	0,63 [0,39; 1,03] 0,0612	0,0095
Nordamerika	16/65 (24,6)	n.e. [28,3; n.e.]	41/73 (56,2)	13,7 [10,4; 16,2]	0,26 [0,14; 0,47] < 0,0001	
Andere	10/18 (55,6)	11,5 [6,1; n.e.]	7/15 (46,7)	15,9 [9,7; n.e.]	1,28 [0,48; 3,40] 0,6250	
<b>Verträglichkeit</b>						
<b>UE Grad 4 (gesamte Studiendauer) (Datenschnitt 30.11.2018)</b>						
Westeuropa	34/78 (43,6)		17/77 (22,1)		1,50 [0,81; 2,78] 0,1903	0,0070
Nordamerika	15/67 (22,4)		20/72 (27,8)		0,38 [0,18; 0,83] 0,0125	
Andere	9/19 (47,4)		3/17 (17,6)		2,99 [0,80; 11,27] 0,0897	
Statistik: Hazard Ratio und 95 %-KI: Unstratifizierte Analyse, p-Wert: Log-Rank-Test, Interaktions-p-Wert: Likelihood-Ratio-Test						
Benda: Bendamustin; G-Benda: Obinutuzumab in Kombination mit Benda als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie; IRC: Unabhängiges Bewertungsgremium; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n. e.: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; UE: Un-erwünschte Ereignisse						
Quelle: (40)						

Für die Subgruppe geografische Region zeigten sich signifikante Interaktionen. Diese traten für die Endpunkte OS, PFS und UE Grad 4 auf. Für die Einschätzung, ob es sich hierbei um ein einheitliches Muster im Sinne einer möglichen Effektmodifikation handelt, wurde das Vorliegen einer medizinischen Rationale untersucht.

Hierfür wurde folgende Faktoren hinsichtlich ihrer Ausprägung in den Subgruppenkategorien Nordamerika, Westeuropa und andere geprüft, da sie im Zusammenhang mit einer medizinischen Rationale stehen könnten (40):

- Alter
- Zeit von initialer FL-Diagnose bis zur Randomisierung
- Art der Refraktärität
- Anzahl der Vortherapien
- Knochenmarkbefall
- Behandlungsdauer

Zusätzlich wurde die jeweilige Ausprägung der Ergebnisse im Vergleichsarm betrachtet (40).

Mithilfe der Randomisierung wurde in GADOLIN für die gesamte Studienpopulation eine ausgeglichene Verteilung der Patienten hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika gesichert. Die Analysepopulation entspricht, aufgrund der Indikation, der FL-Population. Bei der Untersuchung der Subgruppe "geografische Region" wurde die FL-Population weiter in Subgruppenkategorien aufgeteilt. Auf dieser Ebene war, trotz Randomisierung, ein Ungleichgewicht in der Verteilung der Patientencharakteristika in den Subgruppenkategorien zu erkennen. Die Einschränkung der Analysen auf diese Unterebene kann ein Einflussfaktor für dieses Ungleichgewicht sein. Gleichzeitig lässt sich keiner der untersuchten Faktoren als aussagekräftiger medizinischer Grund konsistent für die beobachteten Ergebnisse heranziehen.

### Fazit

Nach ausführlicher Prüfung möglicher Faktoren konnte keine medizinische Rationale identifiziert werden, mit der sich die aufgetretenen Interaktionen erklären lassen. Daher lässt sich nicht auf einen konsistenten Effekt schließen. Entsprechend kann nicht von einem Effektmodifikator ausgegangen werden. Die beobachteten Effekte sind als Zufallsbefund zu werten.

#### 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
<i>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Obinutuzumab</i>	
GADOLIN GAO4753g GO01297 (NCT01059630)	Studienbericht: (10, 13) Registereinträge: (50–55) Studienpublikationen: (44–49) Internetseite des G-BA: (56–61)

## 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 4-46: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

##### 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 4-47: 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 4-48: 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 4-49: 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 4-50: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)
<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 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 4-51: 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.

#### 4.3.2.3 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 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

**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 4-53: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-54: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – 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 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

#### 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 4-56: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 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 (14). Die Anforderung des IQWiG erfüllt GADOLIN 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“ überprüft, die an eine einzelne Studie gestellt werden, um die Ergebnissicherheit „Beleg“ zu erreichen (14, 65). Diese CPMP-Richtlinie 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 GADOLIN 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)**

Die Studienpopulation und die Zulassungspopulation von GADOLIN sind 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 wurde lediglich die Subgruppe geografische Region als mögliche Effektmodifikation identifiziert. In den Ergebnissen zeigte sich jedoch kein Muster im Sinne einer Effektmodifikation und es konnte keine (medizinische) Rationale identifiziert werden. Insgesamt zeigen die Ergebnisse daher ein homogenes Bild.

**Fazit**

Die Prüfung von Einflussfaktoren für eine Effektmodifikation gibt im Rahmen des fachlichen Ermessens keinen Anlass, an der externen Validität von GADOLIN 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 (Datenschnitt 30.11.2018) statistisch signifikant. Das zweiseitige Signifikanzniveau von 5 % wird deutlich unterschritten (p-Wert: 0,0343).

**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 4.3.1.3.1.1). Der Effektschätzer ist mit einem Wert von 0,71 deutlich von 1 verschieden und das KI umfasst den Wert 1 nicht (HR 0,71; 95 %-KI [0,51; 0,98]) (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2). Die statistisch signifikante Risikoreduktion um 29 % ist eine deutliche Verbesserung im Vergleich mit Benda.

**Datenqualität**

Im Protokoll wird in Abschnitt 4.11 die Sicherstellung der Datenqualität und die Wahrung der Datengüte in klinischen Studien erklärt (13). 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“)

Für die Subgruppe geografische Region zeigten sich signifikante Interaktionen in den Endpunkten OS, PFS und UE Grad 4. Da nach ausführlicher Prüfung möglicher Faktoren keine medizinische Rationale identifiziert wurde, mit der die aufgetretenen Interaktionen interpretiert werden können, sind die beobachtete Effekte als Zufallsbefund zu werten. 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 (Bewertung durch IRC)) ist G-Benda der ZVT Benda statistisch signifikant überlegen.

Die interne Konsistenz ist damit aufgrund ähnlicher Effekte in verschiedenen vordefinierten Subgruppen sowie ähnlicher 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 GADOLIN waren viele kleine Zentren beteiligt: 76 Zentren, von denen kein 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 GADOLIN wurden deshalb alle Zentren zu vordefinierten übergeordneten regionalen Einheiten gepoolt. Somit ergaben sich die folgenden regionalen Einheiten: Westeuropa, Nordamerika und Andere.

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

GADOLIN 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 GADOLIN 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 GADOLIN 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-Benda im Vergleich zu Benda wird auf Basis der randomisierten, multizentrischen, offenen, aktiv kontrollierten Phase III-Studie GADOLIN (GAO4753g) anhand der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt und bewertet.

In die Studie wurden Patienten mit histologisch gesicherter Diagnose eines iNHL eingeschlossen, die auf Rituximab oder eine Rituximab-haltige Therapie kein Ansprechen oder eine Progression während oder bis zu sechs Monate nach der Behandlung zeigten. Diese Patienten werden auch als Rituximab-refraktär bezeichnet. Da G-Benda für die Indikation FL zugelassen ist, wird im vorliegenden Dossier ausschließlich diese zulassungskonforme präspezifizierte Teilpopulation von GADOLIN (FL-Patienten) betrachtet und als Gesamtpopulation (FL) bezeichnet.

In der folgenden Tabelle 4-57 sind die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-57: Zusammenfassung der Ergebnisse für GADOLIN

Endpunktkategorie Endpunkt	Datenschnitt	Effektschätzer (G-Benda vs. Benda) [95 %-KI]; p-Wert	
<b>Mortalität</b>			
OS	30.11.2018	HR: 0,71 [0,51; 0,98]; p=0,0343	
<b>Morbidität</b>			
PFS (Bewertung durch IRC)	01.09.2014	HR: 0,48 [0,34; 0,68] p< 0,0001	
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)			
<i>Verbesserung um MID 10</i>			
Zyklus 5 Tag 1	01.09.2014	RR: 0,91 [0,62; 1,32]; p=0,6184	
Follow-up Visite 1 Monat 2	01.09.2014	RR: 0,97 [0,66; 1,43]; p=0,8910	
<i>Verschlechterung um MID 10</i>			
Zyklus 5 Tag 1	01.09.2014	RR: 0,60 [0,34; 1,05]; p=0,0747	
Follow-up Visite 1 Monat 2	01.09.2014	RR: 1,21 [0,62; 2,35]; p=0,5743	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-LymS und FACT-G)			
<i>Verbesserung um MID 5 bzw. 6</i>			
Zyklus 5 Tag 1	FACT-LymS (MID 5)	01.09.2014	RR: 0,86 [0,55; 1,34]; p=0,5020
	FACT-G (MID 6)	01.09.2014	RR: 0,98 [0,59; 1,62]; p=0,9283
Follow-up Visite 1 Monat 2	FACT-LymS (MID 5)	01.09.2014	RR: 0,84 [0,55; 1,31]; p=0,4491
	FACT-G (MID 6)	01.09.2014	RR: 0,99 [0,62; 1,59]; p=0,9810
<i>Verschlechterung um MID 5 bzw. 6</i>			
Zyklus 5 Tag 1	FACT-LymS (MID 5)	01.09.2014	RR: 0,92 [0,47; 1,79]; p=0,8084
	FACT-G (MID 6)	01.09.2014	RR: 0,89 [0,61; 1,29]; p=0,5271
Follow-up Visite 1 Monat 2	FACT-LymS (MID 5)	01.09.2014	RR: 1,08 [0,43; 2,71]; p=0,8660
	FACT-G (MID 6)	01.09.2014	RR: 0,92 [0,57; 1,46]; p=0,7165
<b>Verträglichkeit</b>			
Generelle Verträglichkeit (gesamte Studiendauer)			
UE	30.11.2018	HR: 1,05 [0,82; 1,35]; p=0,6883	
SUE	30.11.2018	HR: 0,59 [0,41; 0,87]; p=0,0071	

Endpunktkategorie Endpunkt	Datenschnitt	Effektschätzer (G-Benda vs. Benda) [95 %-KI]; p-Wert
Behandlungsabbruch wegen UE	30.11.2018	HR: 0,69 [0,40; 1,19]; p=0,1848
Nicht schwere UE (Grad 1 und 2)	30.11.2018	HR: 0,99 [0,78; 1,27]; p=0,9629
Schwere UE (Grad $\geq 3$ )	30.11.2018	HR: 0,79 [0,60; 1,04]; p=0,0889
UE Grad 1	30.11.2018	HR: 0,99 [0,78; 1,27]; p=0,9646
UE Grad 2	30.11.2018	HR: 0,83 [0,65; 1,07]; p=0,1479
UE Grad 3	30.11.2018	HR: 0,71 [0,53; 0,95]; p=0,0193
UE Grad 4	30.11.2018	HR: 1,01 [0,66; 1,56]; p=0,9489
UE Grad 5	30.11.2018	HR: 0,20 [0,08; 0,50]; p=0,0004
FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale; FACT-G: FACT general; Benda: Bendamustin; G-Benda: Obinutuzumab in Kombination mit Benda als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie; IRC: Unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Com- mittee); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important difference; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (40)		

## Mortalität

### *Gesamtüberleben (OS)*

Das FL gehört zur Gruppe der niedrig malignen iNHL und gilt bisher nur in frühen Stadien mit Standardtherapien als potenziell heilbar (7). Allerdings werden FL in über 80 % der Fälle erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert (7). Als Therapieziel wird bei FL-Patienten daher ein verlängertes Überleben bei gleichzeitigem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angestrebt (4). Die in GADOLIN untersuchte Patientenpopulation ist aufgrund der Rituximab-Refraktärität eine Population mit ungünstiger Prognose, da ein fehlendes oder nur kurzes Therapieansprechen mit einem kürzeren Gesamtüberleben einhergeht (3).

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (30.11.2018) lagen im G-Benda-Arm 66 (40,2 %) Todesfälle und im Benda-Arm 85 (49,7 %) Todesfälle vor. Für OS zeigte G-Benda eine statistisch signifikante Überlegenheit im Vergleich zu Benda und reduzierte das Sterberisiko gegenüber Benda um 29 % (HR 0,71; 95 %-KI [0,51; 0,98], p=0,0343). Das mediane Überleben im Benda-Arm beträgt 60,3 Monate, im G-Benda-Arm wurde es nicht erreicht.

### *Fazit*

G-Benda ist im Gesamtüberleben der ZVT Benda signifikant überlegen. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der schlechten Prognose der Patienten im Anwendungsgebiet von Bedeutung und entspricht einem **geringen Zusatznutzen**.

## 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 (5, 6). G-Benda vermindert im Vergleich zu Benda das Risiko für ein PFS-Ereignis (Bewertung durch IRC) signifikant um 52 % (HR 0,48; 95 %-KI [0,34; 0,68],  $p < 0,0001$ ).

### *Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)*

Die Analysen zur Veränderung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D-VAS unter Anwendung einer validierten und akzeptierten MID zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen G-Benda und Benda.

### *Fazit*

G-Benda reduziert im Vergleich zu Benda signifikant das Risiko für ein PFS-Ereignis. Hieraus ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen**. Im Hinblick auf den Gesundheitszustand ist G-Benda mit Benda vergleichbar.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym)*

Bei Patienten mit iNHL, wie dem FL, 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. In GADOLIN wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-Lym, einem krankheitsspezifischen Messinstrument für Patienten mit NHL, erhoben. Die Analysen zur Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Anwendung von validierten und akzeptierten MID für die Skalen FACT-LymS und FACT-G zeigen in der Zusammenschau keine signifikanten Unterschiede zwischen G-Benda und Benda.

### *Fazit*

Die Ergebnisse zeigen insgesamt eine ausgewogene Lebensqualität. Die signifikant stärker wirksame Therapie mit G-Benda führt nicht zu einer vom Patienten wahrgenommenen Beeinträchtigung im täglichen Leben im Vergleich mit Benda. Dies entspricht **keinem Zusatznutzen** für G-Benda in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität.

## Verträglichkeit

Aufgrund der Unterschiede in Behandlungsdauer und -phasen in beiden Studienarmen (Benda: sechs Monate Induktionstherapie, G-Benda: Gesamtbehandlungsphase bestehend aus sechs Monaten Induktionstherapie als Kombinationstherapie aus Obinutuzumab und Bendamustin und maximal 24 Monaten Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab Monotherapie für Patienten mit Ansprechen auf die Induktionstherapie) wird in der Ergebnisdarstellung zwischen den Behandlungsphasen unterschieden. Eine Verzerrung der UE-Auswertung zuungunsten von

G-Benda ergibt sich durch eine ungleiche UE-Erfassung in beiden Studienarmen: Für die Mehrzahl der Patienten (150/168) im Benda-Arm wurde keine systematische UE-Erfassung über die Induktionstherapie hinaus durchgeführt.

Bewertungsrelevant sind die Daten zur gesamten Studienphase. Der unterschiedlichen Behandlungsdauer wird durch TTE-Analysen Rechnung getragen. Da eine direkte Vergleichbarkeit primär nur für die Induktionstherapie mit gleicher Behandlungsdauer in beiden Armen gegeben ist, werden diese Daten zusätzlich dargestellt.

In GADOLIN lag für die Gesamtstudienphase in keinem Endpunkt der generellen Verträglichkeit trotz Kombinationstherapie ein Nachteil für G-Benda vor.

Auch die spezifische Verträglichkeit war zwischen beiden Studienarmen in der gesamten Studienphase weitgehend ausgeglichen:

Die Analyse der SOC/PT, die während der gesamten Studienphase in einem der beiden Studienarme häufig ( $\geq 10\%$ ) auftraten, zeigt lediglich im Endpunkt Hypotonie einen Nachteil. Alle Hypotonie-Ereignisse im G-Benda-Arm standen im Zusammenhang mit IRR und waren reversibel. Die Anzahl der Grad 3 Hypotonien im G-Benda-Arm war ähnlich der im Benda-Arm (drei vs. zwei Ereignisse). Alle übrigen Hypotonien sind als Grad 1 und Grad 2 UE nicht als schwer einzustufen.

Bei der AESI und SOC/PT (SUE und schwere UE) Analyse der gesamten Studienphase lassen sich ebenfalls wenige signifikante Unterschiede feststellen: Signifikante Vorteile für G-Benda sind bei den AESI Infektion, schwerwiegende Infektion, Neoplasie und Zweitneoplasie/Zweitmalignom zu finden. Im Rahmen der SOC/PT-Analyse zeigen SUE Infektionen und parasitäre Erkrankungen, SUE Neoplasien, SUE Pneumonie sowie schwere Infektionen und parasitäre Erkrankungen, schwere Neoplasien, schwere Anämie und schwere Pneumonie signifikante Vorteile der G-Benda-Therapie. Ein signifikanter Nachteil für G-Benda wurde bei dem AESI schwerwiegende Neutropenie dokumentiert. Dieser Unterschied führte zu keinem erhöhten zeitadjustierten Risiko für das Auftreten klinisch relevanter Neutropenie-assoziiierter Komplikationen, wie febrilen Neutropenien und Infektionen. Bei den SOC/PT schwere Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen sowie schwere IRR ist ein weiterer signifikanter Unterschied zuungunsten von G-Benda zu finden.

Auch in den Ergebnissen der Induktionsphase, die ergänzend dargestellt wurden, zeigten sich keine abweichenden Tendenzen vom bekannten Obinutuzumab-Verträglichkeitsprofil.

Insgesamt ist das Verträglichkeitsprofil von G-Benda trotz deutlich längerer Behandlungszeit, Kombinationstherapie und Verzerrung durch weniger umfassende UE-Erfassung im Benda-Arm nicht nachteilig.

### *Fazit*

Kein zusätzlicher Nachteil durch UE entspricht für den Endpunkt Verträglichkeit der Bewertung „**kein Zusatznutzen**“

## Subgruppenanalysen

Im Rahmen der Subgruppenanalysen wurden keine Effektmodifikatoren identifiziert.

## Zusammenfassung

G-Benda ist Benda im Endpunkt OS signifikant überlegen und reduziert im Vergleich zu Benda signifikant das Risiko für ein PFS-Ereignis (Bewertung durch IRC) bei vergleichbarer gesundheitsbezogener Lebensqualität und nicht nachteiliger Verträglichkeit. In der Gesamtschau ergibt sich ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von G-Benda gegenüber der ZVT Benda.

In den Subgruppenanalysen wurden keine Effektmodifikatoren identifiziert. Alle Patienten der Zielpopulation profitieren gleichermaßen von G-Benda. Die Studienpopulation entspricht dem deutschen Versorgungskontext sowohl im Hinblick auf allgemeine als auch auf krankheitsspezifische Patientencharakteristika.

Der Stellenwert von G-Benda in der Therapie von erwachsenen Patienten mit Rituximab-refraktärem follikulärem Lymphom wird durch die aktuelle S3-Leitlinie, die DGHO-Leitlinie sowie die NCCN-Leitlinie bestätigt (7–9).

### 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 4-58: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu sechs Monate nach der Behandlung progredient wurden.	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<sup>18</sup>, Molenberghs 2010<sup>19</sup>).

<sup>18</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>19</sup> 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.



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.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>20</sup>) 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<sup>21</sup>) 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.

---

<sup>20</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate end-point validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>21</sup> 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. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 33(23):2516–22, 2015. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7534.
4. McNamara C, Davies J, Dyer M, Hoskin P, Illidge T, Lyttelton M et al. Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma. *Br J Haematol*; 156(4):446–67, 2012. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08969.x.
5. 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](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].
6. 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-669/2014-09-22_Modul4A_Idelalisib.pdf) [aufgerufen am: 11.03.2021].
7. DGHO, Buske C, Dreyling M, Herold M, Neumeister P, Willenbacher W et al. Leitlinie Follikuläres Lymphom: Stand September 2019. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 22.03.2021].
8. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH), Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom: Langversion 1.0; AWMF-Registernummer: 018/033OL. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/follikulaeres-lymphom/> [aufgerufen am: 16.03.2021].
9. NCCN. B-Cell Lymphomas: Version 3.2021. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf) [aufgerufen am: 22.03.2021].

10. Roche. Primary Clinical Study Report – GAO4753g/GO01297 – An open-label, multi-center, randomized, Phase III study to investigate the efficacy and safety of bendamustine compared with bendamustine + RO5072759 (GA101) in patients with rituximab-refractory, indolent non-Hodgkin's lymphoma. Clinical Study Report – 1051204; 2015.
11. 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].
12. 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.
13. Roche. Final Clinical Study Report - Study GO01297, (GADOLIN) - 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, indolent non-Hodgkin lymphoma; 2019.
14. 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].
15. 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](https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_version_1-1_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf?rev=117386) [aufgerufen am: 11.03.2021].
16. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf) [aufgerufen am: 05.03.2021].
17. 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].
18. 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.
19. 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.
20. Berg P, Book K, Dinkel A, Henrich G, Marten-Mittag B, Mertens D et al. Progredienzanxiety bei chronischen Erkrankungen. Psychother Psychosom Med Psychol; 61(1):32–7, 2011. doi: 10.1055/s-0030-1267927.
21. Herschbach P, Dankert A, Duran-Atzinger G, Waadt S, Engst-Hastreiter U, Keller M et al. Diagnostik von Progredienzanxiety - 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].
22. 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.
  23. 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.
  24. Rabin R, Charro F de. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of Medicine*; 33(5):337–43, 2001. doi: 10.3109/07853890109002087.
  25. EuroQol Research Foundation. EQ-5D Terminology. URL: <https://euroqol.org/support/terminology/> [aufgerufen am: 22.03.2021].
  26. Pickard AS, Ray S, Ganguli A, Cella D. Comparison of FACT- and EQ-5D-based utility scores in cancer. *Value Health*; 15(2):305–11, 2012. doi: 10.1016/j.jval.2011.11.029.
  27. Teckle P, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B, Gelmon K et al. Mapping the FACT-G cancer-specific quality of life instrument to the EQ-5D and SF-6D. *Health Qual Life Outcomes*; 11:203, 2013. doi: 10.1186/1477-7525-11-203.
  28. Greiner W, Claes C, Busschbach JJV, Schulenburg J-M Graf von der. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *European Journal of Health Economics*; 6(2):124–30, 2005. doi: 10.1007/s10198-004-0264-z.
  29. IQWiG. IQWiG-Berichte - Nr. 318: Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-853/2015-08-13\\_A15-17\\_Afatinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-853/2015-08-13_A15-17_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf) [aufgerufen am: 11.03.2021].
  30. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 353: Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1186/2015-12-28\\_A15-39\\_Dabrafenib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1186/2015-12-28_A15-39_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf) [aufgerufen am: 11.03.2021].
  31. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*; 5:70, 2007. doi: 10.1186/1477-7525-5-70.
  32. Hlubocky FJ, Webster K, Cashy J, Beaumont J, Cella D. The Development and Validation of a Measure of Health-Related Quality of Life for Non-Hodgkin's Lymphoma: The Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym). *Lymphoma*; 2013:1–9, 2013. doi: 10.1155/2013/147176.
  33. DGHO. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO, Band 2 Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. URL: [https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf).

34. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes*; 1:79, 2003. doi: 10.1186/1477-7525-1-79.
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](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](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. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*; 104(5):1258–65, 2004. doi: 10.1182/blood-2003-12-4434.
39. 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](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].
40. Roche. Zusatzanalysen GADOLIN 2021; 2021.
41. Food and Drug Administration (FDA). Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/collection-race-and-ethnicity-data-clinical-trials> [aufgerufen am: 16.03.2021].
42. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*; 117(19):5019–32, 2011. doi: 10.1182/blood-2011-01-293050.
43. Montoto S, López-Guillermo A, Ferrer A, Camós M, Alvarez-Larrán A, Bosch F et al. Survival after progression in patients with follicular lymphoma: analysis of prognostic factors. *Ann Oncol*; 13(4):523–30, 2002. doi: 10.1093/annonc/mdf119.
44. Cheson BD, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol*:JCO2017763656, 2018. doi: 10.1200/JCO.2017.76.3656.
45. Cheson BD, Trask PC, Gribben JG, Dimier N, Kimby E, Lugtenburg PJ et al. Health-related quality of life and symptoms in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma treated in the phase III GADOLIN study with obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine alone. *Ann Hematol*; 96(2):253–9, 2017. doi: 10.1007/s00277-016-2878-5.

46. Falchi L, Ferrajoli A, Jacobs I, Nava-Parada P. An Evidence-based Review of Anti-CD20 Antibody-containing Regimens for the Treatment of Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Diffuse Large B-cell Lymphoma, or Follicular Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*; 18(8):508-518.e14, 2018. doi: 10.1016/j.cml.2018.05.009.
47. Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): A randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *LANCET ONCOLOGY*; 17(8):1081–93, 2016. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30097-3.
48. Pott C, Sehn LH, Belada D, Gribben J, Hoster E, Kahl B et al. MRD response in relapsed/refractory FL after obinutuzumab plus bendamustine or bendamustine alone in the GADOLIN trial. *LEUKEMIA*; 34(2):522–32, 2020. doi: 10.1038/s41375-019-0559-9.
49. Gibiansky E, Gibiansky L, Buchheit V, Frey N, Brewster M, Fingerle-Rowson GR et al. Pharmacokinetics, exposure, efficacy and safety of obinutuzumab in rituximab-refractory follicular lymphoma patients in the GADOLIN phase III study. *British journal of clinical pharmacology*; 85(9):1935–45, 2019. doi: 10.1111/bcp.13974.
50. ClinicalTrialsGOV. 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 / GAO4753g GO01297. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059630> [aufgerufen am: 22.03.2021].
51. WHO ICTRP. 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: EUCTR2009-015504-25-SE. URL: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015504-25-SE> [aufgerufen am: 05.05.2021].
52. EU-Clinical Trials Register. 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 / GAO4753g. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-015504-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015504-25) [aufgerufen am: 22.03.2021].
53. WHO ICTRP. 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 / no secondary ID. URL: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01059630> [aufgerufen am: 05.05.2021].
54. WHO ICTRP. 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: EUCTR2009-015504-25-CZ / GAO4753g. URL: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015504-25-CZ> [aufgerufen am: 05.05.2021].

55. WHO ICTRP. 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: EUCTR2009-015504-25-AT. URL: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015504-25-AT> [aufgerufen am: 05.05.2021].
56. Roche. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Obinutuzumab (Gazyvaro®); Roche Pharma AG; Modul 4 A; Patienten mit folliculärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden: Stand: 13.06.2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1562/2016-06-13\\_Modul4\\_Obinutuzumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1562/2016-06-13_Modul4_Obinutuzumab.pdf) [aufgerufen am: 11.03.2021].
57. 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: Obinutuzumab: Datum der Veröffentlichung: 4. Oktober 2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1563/2016-07-01\\_Nutzenbewertung%20G-BA\\_Obinutuzumab\\_D-229.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1563/2016-07-01_Nutzenbewertung%20G-BA_Obinutuzumab_D-229.pdf) [aufgerufen am: 11.03.2021].
58. G-BA. Amendment zur 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: Obinutuzumab Dossierbewertung vom 4. Oktober 2016: Datum des Amendments: 24. November 2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1677/2016-12-15\\_AM-RL-XII\\_Obinutuzumab\\_D-229\\_Amendment.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1677/2016-12-15_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-229_Amendment.pdf) [aufgerufen am: 11.03.2021].
59. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 434 – Obinutuzumab – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V: Dossierbewertung Auftrag: G16-07. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1564/2016-07-01\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Obinutuzumab\\_D-229.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1564/2016-07-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Obinutuzumab_D-229.pdf) [aufgerufen am: 11.03.2021].
60. 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 15. Dezember 2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2801/2016-12-15\\_AM-RL-XII\\_Obinutuzumab\\_D-229\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2801/2016-12-15_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-229_BAnz.pdf) [aufgerufen am: 11.03.2021].
61. 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 (neues Anwendungsgebiet): Vom 15. Dezember 2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4105/2016-12-15\\_AM-RL-XII\\_Obinutuzumab\\_D-229\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4105/2016-12-15_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-229_TrG.pdf) [aufgerufen am: 11.03.2021].
62. Roche. Update Clinical Study Report – GAO4753g/GO01297 - An open-label, multi-center, randomized, Phase III study to investigate the efficacy and safety of bendamustine compared with bendamustine + RO5072759 (GA101) in patients with rituximab-refractory, indolent non-Hodgkin lymphoma. Report No. 1067639, December 2015; 2015.

63. iOMEDICO AG. Tumorregister Lymphatische Neoplasien Endauswertung Indolente Non-Hodgkin Lymphome (iNHL) Dezember 2017 2017; 2017.
64. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 25(5):579–86, 2007. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2403.
65. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-application-1meta-analyses-2one-pivotal-study_en.pdf) [aufgerufen am: 16.02.2020].
66. Police RL, Trask PC, Wang J, Olivares R, Khan S, Abbe A et al. Randomized controlled trials in relapsed/refractory follicular lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *J Oncol Pharm Pract*; 22(5):666–78, 2016. doi: 10.1177/1078155215603230.
67. Sehn LH, Chua NS, Mayer J, Dueck GS, Trněný M, Bouabdallah K et al. GADOLIN: Primary results from a phase III study of obinutuzumab plus bendamustine compared with bendamustine alone in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: *Journal of Clinical Oncology*. *JCO*; 33(18\_suppl):LBA8502-LBA8502, 2015. doi: 10.1200/jco.2015.33.18\_suppl.lba8502.



**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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>22</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>22</sup> 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 4-59: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	16.02.2021	
<b>Zeitsegment</b>	1974 2021 February 15	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte Studien nach Wong 2006 (12) - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp nonhodgkin lymphoma/	170434
2	exp B cell lymphoma/	121432
3	exp follicular lymphoma/	16377
4	((non adj hodgkin\$) or nonhodgkin\$ or (low adj grade adj lymph\$) or (indolent adj lymph\$) or NHL or (B adj NHL) or iNHL or ((b adj cell\$) and lymph\$) or (b adj lymphocyt\$ adj lymph\$)).mp.	286696
5	((follic\$ or nodular) adj5 lymph\$).mp.	33589
6	(brill adj symmer\$).mp.	46
7	((((centroblastic adj1 centrocytic) or centrocytic or centroblastic or (cb adj1 cc) or "cb/cc" or "cc/cb") adj3 lymph\$).mp.	743
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	389464
9	exp obinutuzumab/	2469
10	(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
11	9 or 10	2651
12	8 and 11	1621
13	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1901226
14	12 and 13	275
15	remove duplicates from 14	269

Tabelle 4-60: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	16.02.2021	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to February 15, 2021	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte Studien nach Wong 2006 (12) - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Lymphoma, Non-Hodgkin/	103404
2	exp Lymphoma, B-Cell/	49687
3	exp Lymphoma, Follicular/	6107
4	((non adj hodgkin\$) or nonhodgkin\$ or (low adj grade adj lymph\$) or (indolent adj lymph\$) or NHL or (B adj NHL) or iNHL or ((b adj cell\$) and lymph\$) or (b adj lymphocyt\$ adj lymph\$)).mp.	206898
5	((follic\$ or nodular) adj5 lymph\$).mp.	18988
6	(brill adj symmer\$).mp.	268
7	((((centroblastic adj1 centrocytic) or centrocytic or centroblastic or (cb adj1 cc) or "cb/cc" or "cc/cb") adj3 lymph\$).mp.	656
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	242514
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	467
11	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	950632
12	10 and 11	82
13	remove duplicates from 12	80

Tabelle 4-61: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Register of Controlled Trials

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	16.02.2021	
<b>Zeitsegment</b>	January 2021	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Lymphoma, Non-Hodgkin/	2008
2	exp Lymphoma, B-Cell/	685
3	exp Lymphoma, Follicular/	315
4	((non adj hodgkin\$) or nonhodgkin\$ or (low adj grade adj lymph\$) or (indolent adj lymph\$) or NHL or (B adj NHL) or iNHL or ((b adj cell\$) and lymph\$) or (b adj lymphocyt\$ adj lymph\$)).mp.	8696
5	((follic\$ or nodular) adj5 lymph\$).mp.	1677
6	(brill adj symmer\$).mp.	0
7	((centroblastic adj1 centrocytic) or centrocytic or centroblastic or (cb adj1 cc) or "cb/cc" or "cc/cb") adj3 lymph\$).mp.	19
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	9670
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	264
11	remove duplicates from 10	258

**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](http://www.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:

<b>Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

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

Tabelle 4-62: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ClinicalTrials.gov

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov; Advanced Search (Other terms)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Link</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&amp;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+HuM-abCD20+OR+%22HuMab+CD20%22+OR+949142-50-1&amp;type=&amp;rslt=&amp;age v=&amp;gndr=&amp;intr=&amp;titles=&amp;outc=&amp;spons=&amp;lead=&amp;id=&amp;cntry=&amp;state=&amp;city=&amp;dist=&amp;locn=&amp;rsub=&amp;strd s=&amp;strd e=&amp;prcd s=&amp;prcd e=&amp;sfpd s=&amp;sfpd e=&amp;rfpd s=&amp;rfpd e=&amp;lupd s=&amp;lupd e=&amp;sort">https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&amp;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+HuM-abCD20+OR+%22HuMab+CD20%22+OR+949142-50-1&amp;type=&amp;rslt=&amp;age v=&amp;gndr=&amp;intr=&amp;titles=&amp;outc=&amp;spons=&amp;lead=&amp;id=&amp;cntry=&amp;state=&amp;city=&amp;dist=&amp;locn=&amp;rsub=&amp;strd s=&amp;strd e=&amp;prcd s=&amp;prcd e=&amp;sfpd s=&amp;sfpd e=&amp;rfpd s=&amp;rfpd e=&amp;lupd s=&amp;lupd e=&amp;sort</a>
<b>Suchstrategie</b>	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
<b>Datum der Suche</b>	16.02.2021
<b>Treffer</b>	178

Tabelle 4-63: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU Clinical Trials Register

<b>Studienregister</b>	EU-CTR; Basic Search
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Link</b>	<a href="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">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</a>
<b>Suchstrategie</b>	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
<b>Datum der Suche</b>	16.02.2021
<b>Treffer</b>	83

Tabelle 4-64: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in International Clinical Trials Registry Platform (WHO)

<b>Studienregister</b>	WHO ICTRP; Basic Search
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Suchstrategie</b>	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
<b>Datum der Suche</b>	16.02.2021
<b>Treffer</b>	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	Police	2016	A2	Abweichende Intervention	(66)
2	Sehn	2015	A7	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation	(67)

#### 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	Ausschlussgrund
1.	ClinicalTrialsGOV 2014. <i>GAUSS: A Study of Obinutuzumab (RO5072759) in Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT00576758</i> . Studiennummer des Sponsors: BO21003. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00576758">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00576758</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
2.	ClinicalTrialsGOV 2016. <i>A Dose-Escalating Study of Obinutuzumab in Patients With B-lymphocyte Antigen (CD20+) Malignant Disease (GAUGUIN): NCT00517530 / 2007-001103-37</i> . Studiennummer des Sponsors: BO20999. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00517530">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00517530</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
3.	ClinicalTrialsGOV 2016. <i>A Study of Obinutuzumab in Combination With Chemotherapy in Participants With CD20+ B-Cell Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT00825149 / 2008-001643-19</i> . Studiennummer des Sponsors: BO21000. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00825149">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00825149</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
4.	ClinicalTrialsGOV 2016. <i>A Study of Obinutuzumab in Chinese Participants With CD20+ Malignant Disease: NCT01680991</i> . Studiennummer des Sponsors: YP25623. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01680991">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01680991</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
5.	ClinicalTrialsGOV 2017. <i>A Study Comparing Obinutuzumab (RO5072759; GA101) 1000 Milligram (mg) Versus 2000 mg in Participants With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (GAGE): NCT01414205</i> . Studiennummer des Sponsors: GAO4768g GO25677. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01414205">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01414205</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
6.	ClinicalTrialsGOV 2017. <i>A Study of Obinutuzumab (GA101; RO5072759) in Combination With Chemotherapy in Participants With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (GALTON): NCT01300247</i> . Studiennummer des Sponsors: GAO4779g GO01298. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01300247">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01300247</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
7.	ClinicalTrialsGOV 2017. <i>An Expanded Access, Open-Label Study of Obinutuzumab (GA101) Plus Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT01868893</i> . Studiennummer des Sponsors: ML28979. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868893">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868893</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
8.	ClinicalTrialsGOV 2017. <i>Phase II Randomized Trial Comparing GA101 and Rituximab in Untreated Low Tumor Burden Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT01889797</i> . Studiennummer des Sponsors: PrE0401 BO25454. PrECOG, LLC. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889797">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889797</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
9.	ClinicalTrialsGOV 2017. <i>Phase II Study About Combination CHOP-21, Obinutuzumab and Ibrutinib in Untreated Young High Risk DLBCL Patients: NCT02670317 / 2015-005273-20</i> . Studiennummer des Sponsors: FIL-GALILEO. Fondazione Italiana Linfomi	A1



	ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02670317">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02670317</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	
10.	ClinicalTrialsGOV 2017. <i>Single Agent Obinutuzumab in Relapsed/Refractory Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD): NCT03086395</i> . Studiennummer des Sponsors: CASE8Z15. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03086395">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03086395</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
11.	ClinicalTrialsGOV 2018. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: GO40150. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03369964">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03369964</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
12.	ClinicalTrialsGOV 2018. <i>A Study of Obinutuzumab [RO5072759 (GA101)] in Combination With CHOP Chemotherapy in Patients With Previously Untreated Advanced Diffuse Large B-Cell Lymphoma (GATHER): NCT01414855</i> . Studiennummer des Sponsors: GAO4915g. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01414855">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01414855</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
13.	ClinicalTrialsGOV 2018. <i>A Study of Obinutuzumab (RO5072759) Induction in Patients With Relapsed/ Refractory Waldenström Macroglobulinemia, OBI-1: NCT03679455</i> . Studiennummer des Sponsors: ML39235. Polish Myeloma Consortium (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03679455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03679455</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
14.	ClinicalTrialsGOV 2018. <i>Bendamustine, Obinutuzumab, and Dexamethasone in Older Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma: NCT02420210</i> . Studiennummer des Sponsors: IRB14-1120 NCI-2015-00355 P30CA014599. University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420210">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420210</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
15.	ClinicalTrialsGOV 2018. <i>CLL11: A Study of Obinutuzumab (RO5072759 [GA101]) With Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 1a): NCT01010061 / 2009-012476-28</i> . Studiennummer des Sponsors: BO21004 (Stage 1a) CLL11. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01010061">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01010061</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
16.	ClinicalTrialsGOV 2018. <i>CLL11: A Study of Obinutuzumab (RO5072759 [GA101]) With Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 2): NCT02053610 / 2009-012476-28</i> . Studiennummer des Sponsors: BO21004 (Stage 2) CLL1. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02053610">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02053610</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
17.	ClinicalTrialsGOV 2018. <i>CLL11: A Study of Rituximab With Chlorambucil or Chlorambucil Alone in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 1b): NCT01998880 / 2009-012476-28</i> . Studiennummer des Sponsors: BO21004 (Stage 1b) CLL1. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998880">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998880</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
18.	ClinicalTrialsGOV 2018. <i>CLLR3: Bendamustine + GA101 (BG) in Relapsed or Refractory CLL Followed by GA101 Maintenance for Responding Patients: NCT02320383</i> . Studiennummer des Sponsors: CLLR3. Munich Municipal Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02320383">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02320383</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
19.	ClinicalTrialsGOV 2018. <i>Duvelisib With Obinutuzumab in Patients With CLL/SLL Previously Treated With a BTKi (SYNCHRONY): NCT02292225</i> . Studiennummer des Sponsors: IPI-145-18. Verastem, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292225">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292225</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
20.	ClinicalTrialsGOV 2018. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: GS-US-312-0118. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980875">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980875</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
21.	ClinicalTrialsGOV 2018. <i>Efficacy and Safety of Obinutuzumab Preemptive Treatment at the Time of the Molecular Relapse After First Line Immunotherapy With Autologous Stem Cell: NCT03229382 / 2015-005439-41</i> . Studiennummer des Sponsors:	A1

	<i>ML29157</i> . Polish Lymphoma Research Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229382">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229382</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	
22.	ClinicalTrialsGOV 2018. <i>GA In NEwly Diagnosed Diffuse Large B Cell Lymphoma: NCT01659099</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>GAINED</i> . The Lymphoma Academic Research Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659099">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659099</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
23.	ClinicalTrialsGOV 2018. <i>Lenalidomide and Obinutuzumab for Previously Untreated CLL: NCT02371590</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>150342/161104</i> . University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02371590">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02371590</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
24.	ClinicalTrialsGOV 2018. <i>Optimizing HBV Management During Anti-CD20 Antibodies: NCT03155984</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>UW15-384</i> . The University of Hong Kong (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155984">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155984</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
25.	ClinicalTrialsGOV 2019. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>ML40990</i> . Deok-Hwan Yang (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04059081">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04059081</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
26.	ClinicalTrialsGOV 2019. <i>A Safety and Efficacy Study of Obinutuzumab Alone or in Combination With Chemotherapy in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT01905943 / 2013-000087-29</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>MO28543</i> . Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01905943">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01905943</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
27.	ClinicalTrialsGOV 2019. <i>A Study of Duvelisib in Combination With Rituximab or Obinutuzumab in Subjects With Previously Untreated CD20+ Follicular Lymphoma (CONTEMPO): NCT02391545</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>IPI-145-19</i> . Verastem, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02391545">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02391545</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
28.	ClinicalTrialsGOV 2019. <i>A Study of Escalating Doses of DCDS0780A in Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT02453087</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>GO29687</i> . Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453087">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453087</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
29.	ClinicalTrialsGOV 2019. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>BO21005</i> . Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01287741">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01287741</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
30.	ClinicalTrialsGOV 2019. <i>Acalabrutinib in Combination With Anti-CD20 and Venetoclax in Relapsed/Refractory or Untreated CLL/SLL/PLL: NCT02296918</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>ACE-CL-003</i> . Acerta Pharma BV (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296918">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296918</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
31.	ClinicalTrialsGOV 2019. <i>Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT02427451</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>OSU-14266 NCI-2015-00252</i> . Kerry Rogers (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427451">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427451</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
32.	ClinicalTrialsGOV 2019. <i>Combination of PCI-32765 With Obinutuzumab in Untreated Follicular Lymphoma: NCT02689869 / 2014-005164-15</i> . Ludwig-Maximilians - University of Munich (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689869">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689869</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
33.	ClinicalTrialsGOV 2019. <i>Elevate CLL TN: Study of Obinutuzumab + Chlorambucil, Acalabrutinib (ACP-196) + Obinutuzumab, and Acalabrutinib in Subjects With Previously Untreated CLL: NCT02475681</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>ACE-CL-007</i> . Acerta Pharma BV (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475681">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475681</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

34.	ClinicalTrialsGOV 2019. <i>First Line Therapy of Advanced Stage Follicular Lymphoma in Patients Not Eligible for Standard Immunotherapy: NCT03492775 / 2016-000755-27</i> . Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492775">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492775</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
35.	ClinicalTrialsGOV 2019. <i>Obinutuzumab, High Dose Methylprednisolone (HDMP), and Lenalidomide for the Treatment of Patients With Richter's Syndrome: NCT03113695</i> . Studiennummer des Sponsors: 161265. University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03113695">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03113695</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
36.	ClinicalTrialsGOV 2019. <i>Obinutuzumab and Lenalidomide in Treating Patients With Previously Untreated Stage II-IV Grade 1-3a Follicular Lymphoma: NCT02871219</i> . Studiennummer des Sponsors: 2015-0464 NCI-2016-01506 P30CA016672. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02871219">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02871219</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
37.	ClinicalTrialsGOV 2019. <i>Obinutuzumab Containing Conditioning Regimen for Patients With Poor Risk CLL or Richter's Transformation Requiring Allogeneic Stem Cell Transplantation: NCT03153514 / 2015-000568-32</i> . Studiennummer des Sponsors: CLLTX1 ML29747. German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03153514">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03153514</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
38.	ClinicalTrialsGOV 2019. <i>Obinutuzumab in Combination With GDP Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma: NCT02750670</i> . Studiennummer des Sponsors: OZM-073 ML29885. University Health Network, Toronto (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750670">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750670</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
39.	ClinicalTrialsGOV 2019. <i>Obinutuzumab With High-dose Ibrutinib for the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With Progressive Disease on Single Agent Ibrutinib: NCT02611908</i> . Studiennummer des Sponsors: 151231. Michael Choi (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611908">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611908</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
40.	ClinicalTrialsGOV 2019. <i>Phase 1b Safety and Efficacy Study of TRU-016: NCT01644253</i> . Studiennummer des Sponsors: 16009. Aptevo Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644253">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644253</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
41.	ClinicalTrialsGOV 2019. <i>Phase II Trial GA101 Inbrutinib B CLL: NCT02666898</i> . Studiennummer des Sponsors: ICLL07GAI. French Innovative Leukemia Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666898">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666898</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
42.	ClinicalTrialsGOV 2019. <i>Real-World Data Study Focused on Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patient Treatment Options and Their Effectiveness: NCT03881592</i> . Studiennummer des Sponsors: ML41010. Brno University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03881592">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03881592</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
43.	ClinicalTrialsGOV 2019. <i>Sequential Regimen of Bendamustin [B] Followed by GA101 and Ibrutinib [I] in CLL Patients: NCT02345863 / 2014-000569-35</i> . Studiennummer des Sponsors: CLL2-BIG. German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345863">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345863</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
44.	ClinicalTrialsGOV 2019. <i>Study of Ibrutinib &amp; Obinutuzumab With/Without CHOP for Richter's Transformation or Richter's Syndrome Patients: NCT03145480</i> . Studiennummer des Sponsors: 16-727. Northwell Health (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03145480">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03145480</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
45.	ClinicalTrialsGOV 2019. <i>TGR-1202, a PI3K Delta Inhibitor, in Combination With Obinutuzumab and Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): NCT02100852</i> . Studiennummer des Sponsors: TGR-GA-106. TG Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02100852">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02100852</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
46.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors:	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	CC-220-NHL-001 U1111-1254-1772. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04464798">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04464798</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	
47.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: PCYC-1130-CA. Pharmacyclics LLC. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02264574">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02264574</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
48.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>A Phase I Study of Acalabrutinib in Japanese Adult Patients With Advanced B-cell Malignancies: NCT03198650.</i> Studiennummer des Sponsors: D8220C00001. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198650">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198650</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
49.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: CC-122-CLL-001. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406742">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406742</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
50.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: CC-122-NHL-001. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02417285">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02417285</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
51.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>A Phase I/II Study of Lenalidomide and Obinutuzumab With CHOP for Diffuse Large B Cell Lymphoma: NCT02529852.</i> Studiennummer des Sponsors: 2015-0069 NCI-2015-01517. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529852">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529852</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
52.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: GO29383. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220842">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220842</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
53.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>A Study Comparing Obinutuzumab and BGB-3111 Versus Obinutuzumab Alone in Treating R/R Follicular Lymphoma: NCT03332017 / 2017-001552-54.</i> Studiennummer des Sponsors: BGB-3111-212. BeiGene (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332017">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332017</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
54.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: BO29561. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729896">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729896</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
55.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>A Study Evaluating the Efficacy of Obinutuzumab and Bendamustine Treatment in Participants With Refractory or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT02071225 / 2013-003388-79.</i> Studiennummer des Sponsors: ML29167. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071225">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071225</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
56.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: GO27878. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02055820">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02055820</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
57.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: BO29448. Hoffmann-La	A1

	Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336048">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336048</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	
58.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: M16-788. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03406156">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03406156</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
59.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: BO29563. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596971">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596971</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
60.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>A Study of Ibrutinib + Obinutuzumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT02537613</i> . Studiennummer des Sponsors: 15-283. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02537613">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02537613</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
61.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: BH29812. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624986">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624986</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
62.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>A Study of Obinutuzumab to Evaluate Safety and Tolerability in Hypersensitized Adult Participants With End Stage Renal Disease Awaiting Transplantation: NCT02586051</i> . Studiennummer des Sponsors: WT29749. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586051">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586051</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
63.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>A Study of Obinutuzumab + Bendamustine (BG) in Participants With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): NCT02320487</i> . Studiennummer des Sponsors: ML29538. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02320487">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02320487</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
64.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: GO29833. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611323">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611323</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
65.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: BO21223. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332968</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
66.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>A Study of Obinutuzumab(GA101) in Combination With High-Dose Methylprednisolone(HDMP) in Chronic Lymphocytic Leukemia(CLL) Patients (GA101 &amp; HDMP): NCT02229422</i> . Studiennummer des Sponsors: 140396. University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229422">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229422</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
67.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: GO27834. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691898">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691898</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2

68.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: GO29044. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01992653">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01992653</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
69.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: GO29365. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257567">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257567</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
70.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>A Study of RO6958688 in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Carcinoembryonic Antigen Positive Solid Tumors: NCT02324257 / 2014-003075-30.</i> Studiennummer des Sponsors: BP29541 RG7802. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02324257">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02324257</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
71.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>A Study of RO7172508 in Patients With Locally Advanced and/or Metastatic CEA-Positive Solid Tumors: NCT03539484.</i> Studiennummer des Sponsors: BP40092. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03539484">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03539484</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
72.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: GO28440. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01671904">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01671904</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
73.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>A Study of Venetoclax in Combination With Obinutuzumab in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT01685892 / 2012-002038-34.</i> Studiennummer des Sponsors: GP28331. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685892">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685892</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
74.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: GO29322. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02174172">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02174172</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
75.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Obinutuzumab Compared With Placebo in Participants With Lupus Nephritis (LN): NCT02550652 / 2015-002022-39.</i> Studiennummer des Sponsors: WA29748. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02550652">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02550652</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
76.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>A Trial of Obinutuzumab, GDC-0199 Plus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Patients: NCT02558816 / 2014-003740-13.</i> Studiennummer des Sponsors: RC14_0048. Nantes University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02558816">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02558816</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
77.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Initial Therapy of CLL: NCT03580928.</i> Studiennummer des Sponsors: 18-226. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580928">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580928</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
78.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Acalabrutinib and Obinutuzumab for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT04505254.</i> Studiennummer des Sponsors: 2019-1141 NCI-2020-05262. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04505254">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04505254</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
79.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: 2019-0565 NCI-2019-06675. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04169737">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04169737</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1

80.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Acalabrutinib With or Without Obinutuzumab in Treating Patients With Early-Stage Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma: NCT03516617</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>MC168E NCI-2018-00591 P30CA015083</i> . Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03516617">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03516617</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
81.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>An Open-Label, Single Arm Study of Obinutuzumab Short Duration Infusion in Patients With Previously Untreated Advanced Follicular Lymphoma: NCT03817853</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>MO40597</i> . Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03817853">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03817853</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
82.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Atezolizumab, Obinutuzumab, and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Relapsed or Refractory Richter Syndrome: NCT02846623</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>2015-1097 NCI-2017-00183</i> . M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846623">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846623</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
83.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Bendamustine, Obinutuzumab, and Venetoclax in Patients With Untreated Mantle Cell Lymphoma: NCT03872180</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>IRB00102827 NCI-2018-00995 Winship4363-18 ML40204</i> . Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872180">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872180</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
84.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Bendamustine + Obinutuzumab Induction With Obinutuzumab Maintenance in Untreated Mantle Cell Lymphoma: NCT03311126</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>UW16086 2017-0609 NCI-2017-01729 A534260 SMPH\MEDICINE\HEM-ONC Protocol Version 11/18/2019</i> . University of Wisconsin, Madison (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311126">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311126</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
85.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>CC-486, Lenalidomide, and Obinutuzumab for the Treatment of Recurrent or Refractory CD20 Positive B-cell Lymphoma: NCT04578600</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>1548998 NCI-2020-05946 UCDC#282 P30CA093373</i> . Joseph Tuscano (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04578600">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04578600</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
86.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>CLL Induction Treatment With Venetoclax and Ibrutinib, Followed by Ibrutinib and Obinutuzumab in Patients With MRD: NCT04639362 / 2019-002528-34</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>HO158</i> . Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04639362">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04639362</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
87.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Combination of Obinutuzumab and Venetoclax in Relapsed or Refractory DLBCL: NCT02987400 / 2016-001760-10</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>AGMT_NHL-15B</i> . Arbeitsgemeinschaft medikamentöse Tumorthherapie (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987400">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987400</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
88.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>GS-US-401-1757</i> . Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02457598">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02457598</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
89.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Efficacy of Idelalisib and Obinutuzumab in Patient With Relapsed Refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia: NCT02962401</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>RemodelWM3</i> . French Innovative Leukemia Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02962401">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02962401</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
90.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Efficacy of Montelukast in Reducing the Incidence and Severity of Monoclonal Antibodies Associated Infusion Reactions: NCT04198623</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>IRB2019105 IND146287</i> . University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198623">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198623</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
91.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Efficacy of Upfront and Maintenance Obinutuzumab in Mantle Cell Lymphoma Treated by DHAP and MRD Driven Maintenance: NCT02896582</i> .	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studiennummer des Sponsors: <i>LyMa101</i> . The Lymphoma Academic Research Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02896582">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02896582</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	
92.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Entospletinib and Obinutuzumab in Treating Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Non-Hodgkin Lymphoma: NCT03010358</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>STUDY00016140 NCI-2016-02029</i> . Alexey Danilov, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03010358">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03010358</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
93.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Evaluation of Atezolizumab-Venetoclax-Obinutuzumab Combination in Relapse/Refractory Lymphomas: NCT03276468</i> . Studiennummer des Sponsors: GATA. The Lymphoma Academic Research Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03276468">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03276468</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
94.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>FT516 in Subjects With Advanced Hematologic Malignancies: NCT04023071</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>FT516-101</i> . Fate Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04023071">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04023071</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
95.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>FT596 as a Monotherapy and in Combination With Anti-CD20 Monoclonal Antibodies: NCT04245722</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>FT596-101</i> . Fate Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04245722">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04245722</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
96.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>GA101-miniCHOP Regimen for the Treatment of Elderly Unfit Patients With Diffuse Large B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT02495454 / 2014-005697-10</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>FIL_GAEL</i> . Fondazione Italiana Linfomi ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02495454">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02495454</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
97.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Gazyva Infusion Reaction Investigation: NCT03529227</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>ML40194</i> . Healthy Future (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03529227">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03529227</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
98.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Gazyvaro and Low Dose Radiotherapy in Early Stage Follicular Lymphoma: NCT03341520 / 2016-002059-89</i> . Heidelberg University (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341520</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
99.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>GOAL: GA101 Plus Pixantrone for Relapsed Aggressive Lymphoma: NCT02499003 / 2014-004780-21</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>ETN-1 GOAL ML29498</i> . Johannes Gutenberg University Mainz (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499003">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499003</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
100.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Ibrutinib in Combination With GA101 (Obinutuzumab) in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients: NCT02315768</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>141106</i> . University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315768">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315768</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
101.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Ibrutinib, Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Obinutuzumab in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT02629809</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>2015-0281 NCI-2016-00016 P30CA016672</i> . M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629809">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629809</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
102.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Idelalisib+Obinutuzumab in Patients With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma: NCT03890289</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>FIL_GAUDEALIS</i> . Fondazione Italiana Linfomi ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03890289">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03890289</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
103.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Lenalidomide and Obinutuzumab in Treating Patients With Recurrent or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma: NCT02225275</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>2014-0115 NCI-2015-00237 P30CA016672</i> . M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225275">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225275</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
104.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Maintenance Obinutuzumab in Treating Patients With Central Nervous System Lymphoma Who Have Achieved a Complete Response: NCT02498951</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>IRB00011601 NCI-2015-01014 ML29496 R01CA137488</i> .	A1



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02498951">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02498951</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	
105.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Naptumomab Estafenatox in Combination With Durvalumab in Subjects With Selected Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT03983954</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>127-CL-01</i> . NeoTX Therapeutics Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03983954">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03983954</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
106.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Obinutuzumab, Venetoclax, and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma: NCT02992522</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>OSU-16187 NCI-2016-01723</i> . Beth Christian (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02992522">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02992522</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
107.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Obinutuzumab and ICE Chemotherapy in Refractory/Recurrent CD20+ Mature NHL: NCT02393157</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>L-11,392</i> . New York Medical College (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393157">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393157</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
108.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Obinutuzumab Atezolizumab and Venetoclax in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: NCT04082897</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>MOLTO</i> . Niguarda Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082897">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082897</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
109.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Obinutuzumab in cGVHD After Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: NCT02867384</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>16-256</i> . Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867384">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867384</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
110.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Obinutuzumab in Combination With Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Mantle Cell Lymphoma: NCT02736617</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>STUDY00015255 NCI-2016-00398</i> . OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736617">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736617</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
111.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Obinutuzumab in Combination With Venetoclax in Previously Untreated Follicular Lymphoma Patients: NCT02877550 / 2017-001175-23</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>SACK 35/15</i> . Swiss Group for Clinical Cancer Research (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02877550">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02877550</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
112.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Observational Study: Safety and Effectiveness of Obinutuzumab in Chronic Lymphocytic Leukemia in Argentina: NCT03059251</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>ML30187</i> . Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03059251">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03059251</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
113.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Phase 2 Study IV QZYTTR(tm) (Cetirizine Hydrochloride Injection) vs V Diphenhydramine: NCT04189588</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>TER-QZTR-001</i> . TerSera Therapeutics LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04189588">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04189588</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
114.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Phase II Study With Ga101-DHAP as Induction Therapy in Relapsed/Refractory DLBCL Patients: NCT02374424</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>FIL_GA101_DHAP</i> . Fondazione Italiana Linfomi ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374424">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374424</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
115.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Phase II Venetoclax, Obinutuzumab and Bendamustine in High Tumor Burden Follicular Lymphoma as Front Line Therapy: NCT03113422</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>PrE0403 ML39161</i> . PrECOG, LLC. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03113422">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03113422</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
116.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Rituximab, Pembrolizumab, and Obinutuzumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma or Diffuse Large B Cell Lymphoma: NCT03401853</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>9469 NCI-2017-02361 P30CA015704 RG1717070</i> . University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03401853">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03401853</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
117.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>GS-US-401-1958 CLLUmbrella1</i> . Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968563">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968563</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

118.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: GS-US-401-2076 CLLR Umbrella2. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02983617">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02983617</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
119.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by Obinutuzumab, Acalabrutinib and Venetoclax in Patients With Relapsed/Refractory CLL: NCT03787264</i> . Studiennummer des Sponsors: CLL2-BAAG. German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03787264">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03787264</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
120.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: CLL2-BZAG. German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04515238">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04515238</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
121.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by ABT-199 and GA101-Induction and -Maintenance in CLL (CLL2-BAG): NCT02401503 / 2014-000580-40</i> . Studiennummer des Sponsors: CLL2-BAG. German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401503">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401503</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
122.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by CAL-101 and GA101-Induction and -Maintenance in CLL (CLL2-BCG): NCT02445131 / 2014-000582-47</i> . Studiennummer des Sponsors: CLL2-BCG. German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445131">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445131</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
123.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: CLL13. German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950051">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950051</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
124.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Study Evaluating Safety and Efficacy of INCB050465 Combined With Bendamustine and Obinutuzumab in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (CITADEL-102): NCT03039114</i> . Studiennummer des Sponsors: INCB 50465-102 (CITADEL-102) Parsaclisib. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03039114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03039114</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
125.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Study of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With Venetoclax (ABT-199), With and Without Obinutuzumab (GA101) Versus Chemoimmunotherapy for Previously Untreated CLL: NCT03836261</i> . Studiennummer des Sponsors: ACE-CL-311 D8221C00001. Acerta Pharma BV (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836261">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836261</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
126.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Study of Lenalidomide, Venetoclax and Obinutuzumab in Patients With Treatment-Naïve Follicular Lymphoma: NCT03980171</i> . Studiennummer des Sponsors: 19/45. Peter MacCallum Cancer Centre, Australia (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03980171">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03980171</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
127.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Study of OBINUTUZUMAB Combined to LENALIDOMIDE for the Treatment of Relapsed/Refractory Follicular and Aggressive B-cell Lymphoma: NCT01582776</i> . Studiennummer des Sponsors: GALEN. The Lymphoma Academic Research Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01582776">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01582776</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
128.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: P20-486. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04655261">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04655261</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1

129.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL: NCT02758665</i> . Studiennummer des Sponsors: CLL2-GIVe. University of Ulm (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758665">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758665</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
130.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Revlimid (ViPOR) in Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma: NCT03223610</i> . Studiennummer des Sponsors: 170127 17-C-0127. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223610">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223610</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
131.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Venetoclax and Obinutuzumab for Relapsed/Refractory Primary CNS Lymphoma: NCT04073147</i> . Studiennummer des Sponsors: ML40029. Klinikum Stuttgart (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04073147">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04073147</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
132.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Venetoclax-Obinutuzumab +/- Ibrut in R/R CLL: NCT04560322</i> . Studiennummer des Sponsors: 19-743. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04560322">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04560322</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
133.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: NP30179. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03075696">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03075696</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
134.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>A Dose-Finding and Efficacy Study of Venetoclax, CC-486, and Obinutuzumab in Follicular Lymphoma: NCT04722601</i> . Studiennummer des Sponsors: IRB20-0986. University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04722601">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04722601</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
135.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: CO40939. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03866239">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03866239</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
136.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>A Phase II Study of the BRAF Inhibitor, Vemurafenib, Plus Obinutuzumab in Patients With Previously Untreated Classical Hairy Cell Leukemia: NCT03410875</i> . Studiennummer des Sponsors: 17-513. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03410875">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03410875</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
137.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: GO41944. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04408638">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04408638</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
138.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: CC-99282-CLL-001 U1111-1251-4261. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04434196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04434196</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
139.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Participants With Primary Membranous Nephropathy: NCT04629248 / 2020-003233-38</i> . Studiennummer des Sponsors: WA41937. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04629248">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04629248</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
140.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>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</i> . Studiennummer des	A2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Sponsors: BO29562. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631577">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631577</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	
141.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: GO41943. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04313608">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04313608</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
142.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: CO41942. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04246086">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04246086</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
143.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: NP40126. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467373">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467373</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
144.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: GO29834. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600897">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600897</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
145.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: BH39147. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135262">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135262</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
146.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>A Study of Obinutuzumab Evaluating Efficacy, Safety and Cost of Disease Management in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities: NCT02915224</i> . Studiennummer des Sponsors: ML30133. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02915224">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02915224</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
147.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>A Study of RO7293583 in Participants With Unresectable Metastatic Tyrosinase Related Protein 1 (TYRP1)-Positive Melanomas: NCT04551352 / 2020-000793-18</i> . Studiennummer des Sponsors: BP42169. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04551352">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04551352</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
148.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: CR108428 54179060CLL3011. Janssen Research & Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462719</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
149.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>A Study on Limiting Treatment Time With Acalabrutinib Combined With Obinutuzumab in People With CLL or SLL: NCT04722172</i> . Studiennummer des Sponsors: 20-503. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04722172">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04722172</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
150.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: CO41685. Hoffmann-La	A1

	Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04285567">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04285567</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	
151.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: BP41072. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04077723">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04077723</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
152.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: CA41705. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04221477">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04221477</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
153.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: YO42610. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04657302">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04657302</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
154.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>An Open-Label Phase IB Study of Glofitamab and Atezolizumab or Polatuzumab Vedotin in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT03533283.</i> Studiennummer des Sponsors: NP39488. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03533283">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03533283</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
155.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>BGB 3111 in Combination With Obinutuzumab in Participants With B-Cell Lymphoid Malignancies: NCT02569476.</i> Studiennummer des Sponsors: BGB-3111_GA101_Study_001. BeiGene (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569476">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569476</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
156.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>Comparison of the Treatments of Obinutuzumab + Venetoclax Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT02242942 / 2014-001810-24.</i> Studiennummer des Sponsors: BO25323 CLL14. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242942">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242942</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
157.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: MC1689 NCI-2018-00149 P30CA015083. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432741">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432741</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
158.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>Human IL-15 (rhIL-15) and Obinutuzumab for Relapsed and Refractory Chronic Lymphocyte Leukemia: NCT03759184.</i> Studiennummer des Sponsors: 190024 19-C-0024. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03759184">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03759184</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
159.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>Ibrutinib and Obinutuzumab With or Without Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT03701282.</i> Studiennummer des Sponsors: NCI-2018-02127 EA9161 U10CA180820. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03701282">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03701282</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
160.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: CLL17. German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04608318">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04608318</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
161.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>Ibrutinib, Obinutuzumab and Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT03755947.</i> Studiennummer des Sponsors: HAL 306/2018. Grupo Cooperativo de Hemopatías Malignas (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755947">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755947</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
162.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>Induction Therapy for Lupus Nephritis With no Added Oral</i>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	<i>Steroids: A Trial Comparing Oral Corticosteroids Plus Mycophenolate Mofetil (MMF) Versus Obinutuzumab and MMF: NCT04702256.</i> Studiennummer des Sponsors: AOM19363. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04702256">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04702256</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	
163.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>Lenalidomide and Obinutuzumab in Treating Patients With Relapsed Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: NCT01995669.</i> Studiennummer des Sponsors: 2013-0261 NCI-2014-00943 ML28301. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995669">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995669</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
164.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>Obinutuzumab, Ibrutinib, and Venetoclax for the Treatment of Previously Untreated Stage II-IV Follicular Lymphoma: NCT04450173.</i> Studiennummer des Sponsors: 1503671 NCI-2020-01372 UCDC#275 P30CA093373. Joseph Tuscano (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04450173">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04450173</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
165.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>Obinutuzumab and Ibrutinib as Front Line Therapy in Treating Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphomas: NCT03198026.</i> Studiennummer des Sponsors: 17P.176. Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198026">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198026</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
166.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>Obinutuzumab in Marginal Zone Lymphoma: NCT03322865 / 2017-003149-56.</i> Studiennummer des Sponsors: OLYMP-1. Christian Buske (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322865">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322865</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
167.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>Obinutuzumab With or Without Umbralisib, Lenalidomide, or Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Grade I-IIIa Follicular Lymphoma: NCT03269669.</i> Studiennummer des Sponsors: NCI-2017-00009 S1608 U10CA180888. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03269669">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03269669</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
168.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>Observational Study to Monitor Safety and Effectiveness of Obinutuzumab in Follicular Lymphoma or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT03374137.</i> Studiennummer des Sponsors: ML30074. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03374137">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03374137</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
169.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>Study of Zanubrutinib, Obinutuzumab, and Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Leukemia (SLL): NCT03824483.</i> Studiennummer des Sponsors: 18-427. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03824483">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03824483</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
170.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: NCI-2018-02485 A041702 U10CA180821. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737981">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737981</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
171.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: NCI-2020-00752 S1925 U10CA180888. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04269902">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04269902</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
172.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>The Combination of Venetoclax and Obinutuzumab in People With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): NCT04447768.</i> Studiennummer des Sponsors: 20-044. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04447768">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04447768</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
173.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>Treatment by a Bispecific CD3xCD20 Antibody for Relapse/Refractory Lymphomas After CAR T-cells Therapy: NCT04703686.</i> Studiennummer des Sponsors: BiCAR. The Lymphoma Academic Research Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04703686">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04703686</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1

174.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>Ublituximab + TGR-1202 Compared to Obinutuzumab + Chlorambucil in Patients With Untreated and Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT02612311</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>UTX-TGR-304</i> . TG Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02612311">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02612311</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
175.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>Untreated Follicular Lymphoma Treated With OBinituzumAb in a Non-interventional Study (URBAN): NCT04034056</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>ML41215</i> . Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034056">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034056</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
176.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Revlimid in Combination With Polatuzumab (ViPOR-P) in Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma: NCT04739813</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>210014 21-C-0014</i> . National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04739813">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04739813</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
177.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>Venetoclax With Obinutuzumab and Magrolimab (VENOM) in Relapsed and Refractory Indolent B-cell Malignancies: NCT04599634</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>200162 20-C-0162</i> . National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04599634">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04599634</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
178.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>MO28543</i> . F. Hoffmann- La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000087-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000087-29</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
179.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>ML39235</i> . Polish Myeloma Consortium (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005053-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005053-20</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
180.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>MOLTO</i> . AZIENDA OSPEDALIERA AO OSPEDALE NIGUARDA CA' GRANDA (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-005028-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-005028-40</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
181.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>BO21223</i> . F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024132-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024132-41</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
182.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>A MULTICENTER, OPEN-LABEL, SINGLE ARM STUDY OF GAZYVA SHORT DURATION INFUSION (SDI) IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED FOLLICULAR LYMPHOMA: 2018-003255-38</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>MO40597</i> . F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003255-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003255-38</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
183.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>CC-220-NHL-001</i> . Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000354-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000354-10</a> , abgerufen am:	A1

	16.02.2021.	
184.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: GS-US-339-1562. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002731-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002731-17</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
185.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: JCAR017-FOL-001. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004081-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004081-18</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
186.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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) ve: 2015-004936-36.</i> Studiennummer des Sponsors: CLL13. University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004936-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004936-36</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
187.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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: 2019-003854-99.</i> Studiennummer des Sponsors: CLL17. University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003854-99">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003854-99</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
188.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: GS-US-312-0116. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005180-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005180-24</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
189.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: GS-US-313-0125. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004034-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004034-42</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
190.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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 Chroni: 2011-006292-20.</i> Studiennummer des Sponsors: GS-US-312-0115. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006292-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006292-20</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
191.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: GS-US-313-0124. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004013-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004013-13</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
192.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: GS-US-312-0118. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004551-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004551-20</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1



193.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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 Lymphocytosis: 2015-005758-36.</i> Studiennummer des Sponsors: <i>UTX-TGR-304</i> . TG Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005758-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005758-36</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
194.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>A phase I/II trial of Obinutuzumab, ABT-199 (GDC-0199) plus Ibrutinib in Relapsed / Refractory Mantle Cell Lymphoma patients -OAsIs: 2014-003740-13.</i> Studiennummer des Sponsors: <i>RC14_0048</i> . CHU de Nantes (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003740-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003740-13</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
195.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: <i>GO27878</i> . F. Hoffmann- La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003749-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003749-40</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
196.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: <i>GALEN</i> . GELARC (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005150-62">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005150-62</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
197.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: <i>BO29562</i> . F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002467-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002467-42</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
198.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: <i>BO29561</i> . F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004845-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004845-25</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
199.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of MPDL3280A in combination with either obinutuzumab plus bendamustine or obinutuzumab plus CHOP in patients with follicular lymphoma or diffu: 2015-001364-19.</i> Studiennummer des Sponsors: <i>BO29563</i> . F. HOFFMANN - LA ROCHE LTD. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001364-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001364-19</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
200.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: <i>GO29365</i> . F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001361-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001361-28</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
201.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: <i>BH29812</i> . F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002100-83">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002100-83</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
202.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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</i>	A2

	<i>FOLLICULAR OR DIFFUSE LARGE B: 2015-001999-22.</i> Studiennummer des Sponsors: GO29834. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001999-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001999-22</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	
203.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: BH39147. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002480-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002480-34</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
204.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>A phase II study of obinutuzumab monotherapy in rituximab-refractory follicular lymphoma: 2013-004635-69.</i> Studiennummer des Sponsors: VU-HEM-ZR-OBI-2014. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004635-69">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004635-69</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
205.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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.</i> 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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003579-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003579-22</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
206.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>A Phase II Trial Evaluating Glofitamab, a Bispecific CD3xCD20 Antibody for Relapse/Refractory Lymphomas after CAR T-cells therapy: 2020-001985-12.</i> Studiennummer des Sponsors: BiCAR. LYSARC (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001985-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001985-12</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
207.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>A PHASE II TRIAL EVALUATING COMBINATION OF ATEZOLIZUMAB, WITH VENETOCLAX AND OBINUTUZUMAB FOR RELAPSED/REFRACTORY LYMPHOMAS: 2016-005061-31.</i> Studiennummer des Sponsors: GATA. LYSARC (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005061-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005061-31</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
208.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: BAY80-6946/17067. Bayer AG (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003893-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003893-29</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
209.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: BAY80-6946/17833. Bayer AG (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001088-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001088-38</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
210.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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: 2020-001021-31.</i> Studiennummer des Sponsors: GO41944. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001021-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001021-31</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
211.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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</i>	A1

	<i>LUPUS NEPHRITIS: 2019-004034-42. Studiennummer des Sponsors: CA41705. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004034-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004034-42</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	
212.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000569-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000569-35</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	A1
213.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003133-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003133-28</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	A1
214.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004985-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004985-27</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	A1
215.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000582-47">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000582-47</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	A1
216.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000580-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000580-40</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	A1
217.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>A prospective, open-label, multicenter phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed 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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003270-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003270-27</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	A1
218.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002768-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002768-15</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	A1
219.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003909-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003909-42</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	A1
220.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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:</i>	A1

	CLLR3. Städtisches Klinikum München GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001088-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001088-22</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	
221.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: BO25323. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001810-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001810-24</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
222.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS = 6 &amp; NORMAL CREATININE CLEARANCE) OR UNFIT (CIRS &gt;6 OR CREATININE CLEAR: 2015-004606-41.</i> Studiennummer des Sponsors: CLL2-GIVe. University Hospital Ulm (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004606-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004606-41</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
223.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: CO41685. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003327-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003327-37</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
224.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: ALTERNATIVE. Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik III (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005164-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005164-15</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
225.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: ALTERNATIVE-C. Klinikum der Universität München (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004038-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004038-13</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
226.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: GO27834. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004377-84">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004377-84</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
227.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of Obinutuzumab in patients with ISN/RPS 2003 class III or IV Lupus Nephritis: 2015-002022-39.</i> Studiennummer des Sponsors: WA29748. Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002022-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002022-39</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
228.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: ACE-CL-007. Acerta Pharma BV (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005582-73">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005582-73</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
229.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>A Randomized, Open-label, Phase 3 study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-</i>	A1

	<i>line Treatment of Subjects with Chronic Lymphocytic Leuke: 2017-004699-77. Studiennummer des Sponsors: 54179060CLL3011. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004699-77">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004699-77</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	
230.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002443-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002443-28</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	A1
231.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002069-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002069-31</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	A1
232.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>A RANDOMIZED PHASE III STUDY USING A PET-DRIVEN STRATEGY AND COMPARING GA101 OR RITUXIMAB IN COMBINATION WITH A CHEMOTHERAPY DELIVERED EVERY 14 DAYS (ACVBP OR CHOP) IN DLBCL CD20+ LYMPHOMA UNTREATE: 2011-005851-15. Studiennummer des Sponsors: GAINED. LYSARC (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005851-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005851-15</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	A1
233.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001327-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001327-13</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	A1
234.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005459-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005459-13</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	A1
235.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001552-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001552-54</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	A2
236.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003460-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003460-19</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	A2
237.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001103-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001103-37</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	A2
238.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>An open-label, multi-center, three arm randomized, phase</i>	A1

	<i>III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil (GClb), rituximab + chlorambucil (RClb) or chlorambucil (Clb) alone: 2009-012476-28. Studiennummer des Sponsors: BO21004. F.Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012476-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012476-28</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	
239.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024194-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024194-39</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	A1
240.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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: 2015-005439-41. Studiennummer des Sponsors: PLRG-10/ML29157. Polish Lymphoma Research Group (PLRG) (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005439-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005439-41</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	A1
241.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>FIRST LINE THERAPY OF ADVANCED STAGE FOLLICULAR LYMPHOMA IN PATIENTS &lt; 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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000755-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000755-27</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	A1
242.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002528-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002528-34</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	A1
243.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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): 2014-005697-10. Studiennummer des Sponsors: FIL_GAEL. Fondazione Italiana Linfomi ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005697-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005697-10</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	A1
244.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000880-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000880-42</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	A1
245.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>Gazyvaro Targeting Tumor Promoting, Regulatory B-cells in Solid Tumors: 2019-000914-12. Studiennummer des Sponsors: GASOLINE. University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000914-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000914-12</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	A1
246.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004780-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004780-21</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	A1
247.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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:</i>	A1

	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005341-44">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005341-44</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	
248.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>Obinutuzumab containing conditioning regimen for CLL patients and patients with Richter`s transformation requiring an allogeneic stem cell transplantation: 2015-000568-32</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>CLLTX1</i> . Universität Köln (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000568-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000568-32</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
249.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>OBINUTUZUMAB in MARGINAL ZONE LYMPHOMA: 2017-003149-56</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>OLYMP-1</i> . University Hospital Ulm (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003149-56">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003149-56</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
250.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>PETReA: Phase 3 evaluation of PET-guided, Response-Adapted therapy in patients with previously untreated, high tumour burden follicular lymphoma: 2016-004010-10</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>UoL001253</i> . University of Liverpool (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004010-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004010-10</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
251.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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 Lymph: 2014-003056-31</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>CC-122-CLL-001</i> . Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003056-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003056-31</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
252.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>AGMT_NHL-15B</i> . AGMT gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001760-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001760-10</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
253.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>LyMa101</i> . LYSARC (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000548-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000548-33</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
254.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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 transplantation: 2013-004014-17</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>FIL_GA101_DHAP</i> . Fondazione Italiana Linfomi ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004014-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004014-17</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
255.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>PHASE II TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY OF OBINUTUZUMAB (RO5072759) + BENDAMUSTINE TREATMENT IN PATIENTS WITH REFRACTORY OR RELAPSED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: 2013-003388-79</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>ML29167</i> . Roche Farma, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003388-79">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003388-79</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
256.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>REMODEL-WM3</i> . FILO (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001033-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001033-27</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
257.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>HO159</i> . HOVON Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter:	A1

	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004337-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004337-17</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	
258.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: GA-ZAI. Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Medical Faculty represented by University Hospital Heidelberg (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002059-89">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002059-89</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
259.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>UK CLL Long-term Follow-up Study: 2017-003593-13</i> . Studiennummer des Sponsors: HM17/102122. University of Leeds (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003593-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003593-13</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
260.	WHO ICTRP 2013. <i>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</i> . F.Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU-CTR2008-003460-19-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU-CTR2008-003460-19-AT</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
261.	WHO ICTRP 2013. <i>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</i> . GELARC (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005150-62-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005150-62-FR</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
262.	WHO ICTRP 2015. <i>A phase I/II trial of Obinutuzumab, ABT-199 (GDC-0199) plus Ibrutinib in Relapsed / Refractory Mantle Cell Lymphoma patients - OAsIs: 2014-003740-13</i> . CHU de Nantes (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003740-13-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003740-13-FR</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
263.	WHO ICTRP 2015. <i>A phase II/III trial to assess the use of obinutuzumab against no treatment in patients who have recently had a good response to previous treatment for Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL): 2014-000880-42</i> . University of Leeds (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000880-42-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000880-42-GB</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
264.	WHO ICTRP 2015. <i>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</i> . Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU-CTR2015-002022-39-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU-CTR2015-002022-39-ES</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
265.	WHO ICTRP 2015. <i>An Open Label Study of Severe Sepsis in Adults: NCT00568893</i> . Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00568893">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00568893</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
266.	WHO ICTRP 2015. <i>GA101-miniCHOP regimen for the treatment of elderly unfit patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: 2014-005697-10</i> . Fondazione Italiana Linfomi ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005697-10-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005697-10-IT</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
267.	WHO ICTRP 2015. <i>International study evaluating safety of Obinutuzumab alone or in combination with chemotherapy in patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: 2013-000087-29</i> . F. Hoffmann- La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000087-29-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000087-29-IT</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
268.	WHO ICTRP 2015. <i>Phase II study with Ga101-DHAP as induction therapy in relapsed/refractory: 2013-004014-17</i> . Fondazione Italiana Linfomi ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004014-17-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004014-17-IT</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
269.	WHO ICTRP 2016. <i>A Study of Obinutuzumab in Combination With Chemotherapy in Participants With CD20+ B-Cell Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT00825149</i> . Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00825149">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00825149</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
270.	WHO ICTRP 2016. <i>Obinutuzumab (GA101) in combination with PixantrOne for the</i>	A1



	<i>treatment of patients with relapsed Aggressive B-cell Lymphoma: 2014-004780-21.</i> University Medical Center of the Johannes Gutenberg (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004780-21-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004780-21-DE</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	
271.	WHO ICTRP 2016. <i>Study to evaluate the efficacy of obinutuzumab in mantle cell lymphoma patients treated by DHAP: 2016-000548-33.</i> LYSARC (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000548-33-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000548-33-FR</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
272.	WHO ICTRP 2017. <i>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.</i> Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003056-31-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003056-31-AT</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
273.	WHO ICTRP 2017. <i>A Dose-Escalating Study of Obinutuzumab in Patients With B-lymphocyte Antigen (CD20+) Malignant Disease (GAUGUIN): NCT00517530.</i> Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00517530">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00517530</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
274.	WHO ICTRP 2017. <i>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.</i> TG Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005758-36-BG">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005758-36-BG</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
275.	WHO ICTRP 2017. <i>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.</i> HOVON Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004985-27-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004985-27-NL</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
276.	WHO ICTRP 2017. <i>A Study Comparing Obinutuzumab (RO5072759; GA101) 1000 Milligram (mg) Versus 2000 mg in Participants With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (GAGE): NCT01414205.</i> Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01414205">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01414205</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
277.	WHO ICTRP 2017. <i>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.</i> 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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003579-22-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003579-22-ES</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
278.	WHO ICTRP 2017. <i>A Study of Obinutuzumab in Chinese Participants With CD20+ Malignant Disease: NCT01680991.</i> Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01680991">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01680991</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
279.	WHO ICTRP 2017. <i>A Study of Obinutuzumab (GA101; RO5072759) in Combination With Chemotherapy in Participants With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (GALTON): NCT01300247.</i> Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01300247">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01300247</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
280.	WHO ICTRP 2017. <i>An Expanded Access, Open-Label Study of Obinutuzumab (GA101)</i>	A1

	<i>Plus Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT01868893.</i> Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01868893">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01868893</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	
281.	WHO ICTRP 2017. <i>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.</i> Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik III (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005164-15-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005164-15-DE</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
282.	WHO ICTRP 2017. <i>CLL11: A Study of RO5072759 With Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: 2009-012476-28.</i> F.Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012476-28-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012476-28-DE</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
283.	WHO ICTRP 2017. <i>GAUSS: A Study of Obinutuzumab (RO5072759) in Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT00576758.</i> Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00576758">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00576758</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
284.	WHO ICTRP 2017. <i>Phase II Randomized Trial Comparing GA101 and Rituximab in Untreated Low Tumor Burden Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT01889797.</i> PrECOG, LLC. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01889797">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01889797</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
285.	WHO ICTRP 2017. <i>Phase II Study About Combination CHOP-21, Obinutuzumab and Ibrutinib in Untreated Young High Risk DLBCL Patients: NCT02670317.</i> Fondazione Italiana Linfomi ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02670317">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02670317</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
286.	WHO ICTRP 2017. <i>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.</i> FILO (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001033-27-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001033-27-FR</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
287.	WHO ICTRP 2017. <i>Single Agent Obinutuzumab in Relapsed/Refractory Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD): NCT03086395.</i> Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03086395">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03086395</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
288.	WHO ICTRP 2017. <i>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.</i> Infinity Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005459-13-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005459-13-BE</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
289.	WHO ICTRP 2018. <i>A Phase 2 Study combining BGB-3111 with Obinutuzumab compared with Obinutuzumab Monotherapy in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma: 2017-001552-54.</i> BeiGene Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001552-54-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001552-54-CZ</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
290.	WHO ICTRP 2018. <i>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.</i> Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-NL</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
291.	WHO ICTRP 2018. <i>EVALUATION OF THE COMBINATION OF ATEZOLIZUMAB, WITH VENETOCLAX AND OBINUTUZUMAB FOR RELAPSED/REFRACTORY LYMPHOMAS: 2016-005061-31.</i> LYSARC (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005061-31-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005061-31-FR</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
292.	WHO ICTRP 2018. <i>UK CLL Long Term Follow Up Study: 2017-003593-13.</i> University of Leeds (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003593-13-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003593-13-GB</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
293.	WHO ICTRP 2019. <i>A Phase 1 Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Acalabrutinib, a Selective and Irreversible Bruton's Tyrosine</i>	A2

	<i>Kinase Inhibitor, in Japanese Adult Patients With Advanced B-cell Malignancies.</i> Studiennummer des Sponsors: <i>JPRN-JapicCTI-173647.</i> AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173647">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173647</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	
294.	WHO ICTRP 2019. <i>A phase II study of obinutuzumab monotherapy: 2013-004635-69.</i> VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004635-69-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004635-69-NL</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
295.	WHO ICTRP 2019. <i>A phase III, multicenter, Open-label, Randomized trial in previously untreated patients with CD20-positive advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma.</i> Studiennummer des Sponsors: <i>JPRN-JapicCTI-111660.</i> Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111660">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111660</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
296.	WHO ICTRP 2019. <i>A Phase III, multicenter, Open - label, randomized trial in previously untreated patient with CD20-positive diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).</i> Studiennummer des Sponsors: <i>JPRN-JapicCTI-111659.</i> Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111659">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111659</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
297.	WHO ICTRP 2019. <i>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.</i> University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000569-35-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000569-35-DE</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
298.	WHO ICTRP 2019. <i>A Study of Obinutuzumab Short Duration Infusion (SDI) in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma: 2018-003255-38.</i> F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003255-38-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003255-38-DE</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
299.	WHO ICTRP 2019. <i>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.</i> F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024194-39-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024194-39-GB</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
300.	WHO ICTRP 2019. <i>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.</i> Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-CZ</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
301.	WHO ICTRP 2019. <i>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.</i> Pharmacyclics LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002069-31-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002069-31-SE</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
302.	WHO ICTRP 2019. <i>An Open-Label, Single Arm Study of Obinutuzumab Short Duration Infusion in Patients With Previously Untreated Advanced Follicular Lymphoma.</i> Studiennummer des Sponsors: <i>JPRN-JapicCTI-194708.</i> Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194708">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194708</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
303.	WHO ICTRP 2019. <i>GATS trial.</i> Studiennummer des Sponsors: <i>JPRN-JapicCTI-152848.</i> Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152848">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152848</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
304.	WHO ICTRP 2019. <i>GAZYVA, Special Drug Use Surveillance -Patients with CD20-positive follicular lymphoma-.</i> Studiennummer des Sponsors: <i>JPRN-UMIN000033864.</i> Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033864">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033864</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A6
305.	WHO ICTRP 2019. <i>International study evaluating safety of Obinutuzumab alone or in combination with chemotherapy in patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: 2013-</i>	A1

	000087-29. F. Hoffmann- La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000087-29-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000087-29-DE</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	
306.	WHO ICTRP 2019. <i>Multicenter prospective cohort study to investigate efficacy, quality of life and cost-effectiveness of obinutuzumab for untreated follicular lymphoma(PEACE-FL)</i> . Studiennummer des Sponsors: JPRN-UMIN000038572. Clinical Hematology Study Group of National Hospital Organization (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038572">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038572</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
307.	WHO ICTRP 2019. <i>Obinutuzumab containing conditioning regimen for CLL patients and patients with Richter`s transformation requiring an allogeneic stem cell transplantation: 2015-000568-32</i> . Universität Köln (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000568-32-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000568-32-DE</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
308.	WHO ICTRP 2019. <i>Phase I study of RG7159 in CD20-positive B-cell non-Hodgkin's lymphoma</i> . Studiennummer des Sponsors: JPRN-JapicCTI-121787. Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121787">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121787</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
309.	WHO ICTRP 2019. <i>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</i> . AGMT gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001760-10-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001760-10-AT</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
310.	WHO ICTRP 2019. <i>PHASE II TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY OF OBINUTUZUMAB (RO5072759) + BENDAMUSTINE TREATMENT IN PATIENTS WITH REFRACTORY OR RELAPSED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: 2013-003388-79</i> . Roche Farma, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003388-79-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003388-79-ES</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
311.	WHO ICTRP 2019. <i>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 Obinutuzumab 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</i> . Acerta Pharma B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002443-28-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002443-28-HU</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
312.	WHO ICTRP 2019. <i>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 Obinutuzumab 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</i> . Acerta Pharma B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002443-28-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002443-28-ES</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
313.	WHO ICTRP 2019. <i>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</i> . University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-DK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-DK</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
314.	WHO ICTRP 2020. <i>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</i> . Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04464798">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04464798</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
315.	WHO ICTRP 2020. <i>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</i> . Pharmacyclics LLC. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02264574">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02264574</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
316.	WHO ICTRP 2020. <i>A Phase I Study of Acalabrutinib in Japanese Adult Patients With</i>	A2

	<i>Advanced B-cell Malignancies: NCT03198650.</i> AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03198650">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03198650</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	
317.	WHO ICTRP 2020. <i>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.</i> Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02406742">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02406742</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
318.	WHO ICTRP 2020. <i>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.</i> Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02417285">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02417285</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
319.	WHO ICTRP 2020. <i>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.</i> TG Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005758-36-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005758-36-GB</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
320.	WHO ICTRP 2020. <i>A PHASE I STUDY OF RO7082859 IN PATIENTS WITH B-CELL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA.</i> Studiennummer des Sponsors: <i>JPRN-JapicCTI-205172.</i> Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205172">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205172</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
321.	WHO ICTRP 2020. <i>A Phase I/II Study of Lenalidomide and Obinutuzumab With CHOP for Diffuse Large B Cell Lymphoma: NCT02529852.</i> M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02529852">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02529852</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
322.	WHO ICTRP 2020. <i>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.</i> University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000582-47-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000582-47-DE</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
323.	WHO ICTRP 2020. <i>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.</i> University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000580-40-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000580-40-DE</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
324.	WHO ICTRP 2020. <i>A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS = 6 &amp; NORMAL CREATININE CLEARANCE) OR UNFIT (CIRS &gt;6 OR CREATININE CLEARANCE &gt; 50 ML/MIN) PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL) WITH TP53 DELETION (17P-) AND/OR MUTATION: 2015-004606-41.</i> University Hospital Ulm (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004606-41-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004606-41-DE</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
325.	WHO ICTRP 2020. <i>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.</i> Städtisches Klinikum München GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001088-22-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001088-22-DE</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
326.	WHO ICTRP 2020. <i>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.</i> Deok-	A1

	Hwan Yang (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04059081">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04059081</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	
327.	WHO ICTRP 2020. <i>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</i> . Acerta Pharma BV (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005582-73-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005582-73-GB</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
328.	WHO ICTRP 2020. <i>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</i> . F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002100-83-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002100-83-DE</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
329.	WHO ICTRP 2020. <i>A Safety and Efficacy Study of Obinutuzumab Alone or in Combination With Chemotherapy in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT01905943</i> . Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01905943">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01905943</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
330.	WHO ICTRP 2020. <i>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</i> . Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02220842">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02220842</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
331.	WHO ICTRP 2020. <i>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</i> . Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02729896">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02729896</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
332.	WHO ICTRP 2020. <i>A Study Evaluating the Efficacy of Obinutuzumab and Bendamustine Treatment in Participants With Refractory or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT02071225</i> . Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071225">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071225</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
333.	WHO ICTRP 2020. <i>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</i> . Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003909-42-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003909-42-DE</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
334.	WHO ICTRP 2020. <i>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</i> . Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002768-15-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002768-15-DE</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
335.	WHO ICTRP 2020. <i>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</i> . Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02336048">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02336048</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
336.	WHO ICTRP 2020. <i>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</i> . F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002480-34-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002480-34-DE</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
337.	WHO ICTRP 2020. <i>A Study Evaluating the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Ve-</i>	A2

	<i>netoclax Combined With Chemotherapy in Participants With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and DLBCL: NCT02055820.</i> Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02055820">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02055820</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	
338.	WHO ICTRP 2020. <i>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.</i> AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03406156">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03406156</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
339.	WHO ICTRP 2020. <i>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.</i> Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03369964">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03369964</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
340.	WHO ICTRP 2020. <i>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.</i> Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02596971">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02596971</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
341.	WHO ICTRP 2020. <i>A Study of Duvelisib in Combination With Rituximab or Obinutuzumab in Subjects With Previously Untreated CD20+ Follicular Lymphoma (CONTEMPO): NCT02391545.</i> Verastem, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02391545">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02391545</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
342.	WHO ICTRP 2020. <i>A Study of Escalating Doses of DCDS0780A in Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT02453087.</i> Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02453087">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02453087</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
343.	WHO ICTRP 2020. <i>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.</i> Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02624986">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02624986</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
344.	WHO ICTRP 2020. <i>A Study of Obinutuzumab + Bendamustine (BG) in Participants With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): NCT02320487.</i> Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02320487">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02320487</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
345.	WHO ICTRP 2020. <i>A Study of Obinutuzumab, Rituximab, Polatuzumab Vedotin, and Venetoclax in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) or Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT02611323.</i> Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02611323">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02611323</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
346.	WHO ICTRP 2020. <i>A Study of Obinutuzumab to Evaluate Safety and Tolerability in Hypersensitized Adult Participants With End Stage Renal Disease Awaiting Transplantation: NCT02586051.</i> Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02586051">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02586051</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
347.	WHO ICTRP 2020. <i>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.</i> Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01287741">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01287741</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
348.	WHO ICTRP 2020. <i>A Study of Obinutuzumab [RO5072759 (GA101)] in Combination With CHOP Chemotherapy in Patients With Previously Untreated Advanced Diffuse Large B-Cell Lymphoma (GATHER): NCT01414855.</i> Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01414855">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01414855</a> , abgerufen am:	A1

	16.02.2021.	
349.	WHO ICTRP 2020. <i>A Study of Obinutuzumab (RO5072759) Induction in Patients With Relapsed/ Refractory Waldenström Macroglobulinemia, OBI-1: NCT03679455.</i> Polish Myeloma Consortium (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03679455">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03679455</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
350.	WHO ICTRP 2020. <i>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.</i> Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01332968">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01332968</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
351.	WHO ICTRP 2020. <i>A Study of Obinutuzumab(GA101) in Combination With High-Dose Methylprednisolone(HDMP) in Chronic Lymphocytic Leukemia(CLL) Patients (GA101 &amp; HDMP): NCT02229422.</i> University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02229422">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02229422</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
352.	WHO ICTRP 2020. <i>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.</i> Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01691898">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01691898</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
353.	WHO ICTRP 2020. <i>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.</i> Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01992653">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01992653</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
354.	WHO ICTRP 2020. <i>A Study of RO6958688 in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Carcinoembryonic Antigen Positive Solid Tumors: NCT02324257.</i> Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02324257">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02324257</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
355.	WHO ICTRP 2020. <i>A Study of RO7172508 in Patients With Locally Advanced and/or Metastatic CEA-Positive Solid Tumors: NCT03539484.</i> Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03539484">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03539484</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
356.	WHO ICTRP 2020. <i>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.</i> Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-GB</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
357.	WHO ICTRP 2020. <i>A Study of Venetoclax in Combination With Obinutuzumab in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT01685892.</i> Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685892">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685892</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
358.	WHO ICTRP 2020. <i>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.</i> Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671904">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671904</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
359.	WHO ICTRP 2020. <i>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.</i> Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02174172">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02174172</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
360.	WHO ICTRP 2020. <i>A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + Venetoclax (GDC-0199) Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Participants With</i>	A1



	<i>Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT02242942.</i> Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02242942">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02242942</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	
361.	WHO ICTRP 2020. <i>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.</i> F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003327-37-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003327-37-ES</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
362.	WHO ICTRP 2020. <i>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.</i> F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002022-39-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002022-39-FR</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
363.	WHO ICTRP 2020. <i>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.</i> Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000354-10-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000354-10-DE</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
364.	WHO ICTRP 2020. <i>A Trial of Obinutuzumab, GDC-0199 Plus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Patients: NCT02558816.</i> Nantes University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02558816">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02558816</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
365.	WHO ICTRP 2020. <i>Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Initial Therapy of CLL: NCT03580928.</i> Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03580928">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03580928</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
366.	WHO ICTRP 2020. <i>Acalabrutinib and Obinutuzumab for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT04505254.</i> M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04505254">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04505254</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
367.	WHO ICTRP 2020. <i>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.</i> M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04169737">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04169737</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
368.	WHO ICTRP 2020. <i>Acalabrutinib in Combination With Anti-CD20 and Venetoclax in Relapsed/Refractory or Untreated CLL/SLL/PLL: NCT02296918.</i> Acerta Pharma BV (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296918">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296918</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
369.	WHO ICTRP 2020. <i>Acalabrutinib With or Without Obinutuzumab in Treating Participants With Early-Stage Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma: NCT03516617.</i> Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03516617">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03516617</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
370.	WHO ICTRP 2020. <i>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).</i> Studiennummer des Sponsors: ACTRN12614000376640. Australasian leukemia and lymphoma group (ALLG) (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000376640">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000376640</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
371.	WHO ICTRP 2020. <i>Atezolizumab, Obinutuzumab, and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Relapsed or Refractory Richter Syndrome: NCT02846623.</i> M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02846623">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02846623</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1

372.	WHO ICTRP 2020. <i>Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT02427451</i> . Kerry Rogers (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02427451">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02427451</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
373.	WHO ICTRP 2020. <i>Bendamustine, Obinutuzumab, and Venetoclax in Patients With Untreated Mantle Cell Lymphoma: NCT03872180</i> . Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872180">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872180</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
374.	WHO ICTRP 2020. <i>Bendamustine, Obinutuzumab, and Dexamethasone in Older Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma: NCT02420210</i> . University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02420210">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02420210</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
375.	WHO ICTRP 2020. <i>Bendamustine + Obinutuzumab Induction With Obinutuzumab Maintenance in Untreated Mantle Cell Lymphoma: NCT03311126</i> . University of Wisconsin, Madison (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311126">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311126</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
376.	WHO ICTRP 2020. <i>BGB 3111 in Combination With Obinutuzumab in Participants With B-Cell Lymphoid Malignancies: NCT02569476</i> . BeiGene (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02569476">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02569476</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
377.	WHO ICTRP 2020. <i>Chemotherapy-free combination of Copanlisib with: 2018-004038-13</i> . Klinikum der Universität München (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004038-13-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004038-13-DE</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
378.	WHO ICTRP 2020. <i>CLL Induction Treatment With Venetoclax and Ibrutinib, Followed by Ibrutinib and Obinutuzumab in Patients With MRD: NCT04639362</i> . Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04639362">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04639362</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
379.	WHO ICTRP 2020. <i>CLL11: A Study of Obinutuzumab (RO5072759 [GA101]) With Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 2): NCT02053610</i> . Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02053610">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02053610</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
380.	WHO ICTRP 2020. <i>CLL11: A Study of Rituximab With Chlorambucil or Chlorambucil Alone in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 1b): NCT01998880</i> . Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01998880">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01998880</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
381.	WHO ICTRP 2020. <i>CLL3: Bendamustine + GA101 (BG) in Relapsed or Refractory CLL Followed by GA101 Maintenance for Responding Patients: NCT02320383</i> . Munich Municipal Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02320383">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02320383</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
382.	WHO ICTRP 2020. <i>Combination of Obinutuzumab and Venetoclax in Relapsed or Refractory DLBCL: NCT02987400</i> . Arbeitsgemeinschaft medikamentöse Tumortherapie (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987400">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987400</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
383.	WHO ICTRP 2020. <i>Combination of PCI-32765 With Obinutuzumab in Untreated Follicular Lymphoma: NCT02689869</i> . Ludwig-Maximilians - University of Munich (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689869">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689869</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
384.	WHO ICTRP 2020. <i>Duvelisib With Obinutuzumab in Patients With CLL/SLL Previously Treated With a BTKi (SYNCHRONY): NCT02292225</i> . Verastem, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292225">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292225</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
385.	WHO ICTRP 2020. <i>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</i> . HOVON Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter:	A1

	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002528-34-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002528-34-NL</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	
386.	WHO ICTRP 2020. <i>Efficacy of Idelalisib and Obinutuzumab in Patient With Relapsed Refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia: NCT02962401</i> . French Innovative Leukemia Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02962401">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02962401</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
387.	WHO ICTRP 2020. <i>Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Obinutuzumab Compared to Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT01980875</i> . Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01980875">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01980875</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
388.	WHO ICTRP 2020. <i>Efficacy and Safety of Obinutuzumab Preemptive Treatment at the Time of the Molecular Relapse After First Line Immunochemotherapy With Autologous Stem Cell: NCT03229382</i> . Polish Lymphoma Research Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229382">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229382</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
389.	WHO ICTRP 2020. <i>Efficacy of Upfront and Maintenance Obinutuzumab in Mantle Cell Lymphoma Treated by DHAP and MRD Driven Maintenance: NCT02896582</i> . The Lymphoma Academic Research Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02896582">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02896582</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
390.	WHO ICTRP 2020. <i>Elevate CLL TN: Study of Obinutuzumab + Chlorambucil, Acalabrutinib (ACP-196) + Obinutuzumab, and Acalabrutinib in Subjects With Previously Untreated CLL: NCT02475681</i> . Acerta Pharma BV (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475681">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475681</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
391.	WHO ICTRP 2020. <i>Entospletinib and Obinutuzumab in Treating Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Non-Hodgkin Lymphoma: NCT03010358</i> . Alexey Danilov, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03010358">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03010358</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
392.	WHO ICTRP 2020. <i>Evaluation of a treatment with bendamustine, followed by obinutuzumab, acalabrutinib and venetoclax in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia: 2017-003133-28</i> . Universität zu Köln (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003133-28-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003133-28-DE</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
393.	WHO ICTRP 2020. <i>Evaluation of a treatment with bendamustine, followed by obinutuzumab: 2018-003270-27</i> . Universität zu Köln B.1.2 (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003270-27-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003270-27-DE</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
394.	WHO ICTRP 2020. <i>Evaluation of Atezolizumab-Venetoclax-Obinutuzumab Combination in Relapse/Refractory Lymphomas: NCT03276468</i> . The Lymphoma Academic Research Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03276468">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03276468</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
395.	WHO ICTRP 2020. <i>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</i> . Polish Lymphoma Research Group (PLRG) (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005439-41-PL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005439-41-PL</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
396.	WHO ICTRP 2020. <i>First line therapy of patients &lt; 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:</i>	A1

	2016-000755-27. Klinikum der Universität München (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000755-27-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000755-27-DE</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	
397.	WHO ICTRP 2020. <i>FT516 in Subjects With Advanced Hematologic Malignancies: NCT04023071</i> . Fate Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04023071">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04023071</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
398.	WHO ICTRP 2020. <i>FT596 as a Monotherapy and in Combination With Anti-CD20 Monoclonal Antibodies: NCT04245722</i> . Fate Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04245722">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04245722</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
399.	WHO ICTRP 2020. <i>GA In NEwly Diagnosed Diffuse Large B Cell Lymphoma: NCT01659099</i> . The Lymphoma Academic Research Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01659099">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01659099</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
400.	WHO ICTRP 2020. <i>GA101-miniCHOP Regimen for the Treatment of Elderly Unfit Patients With Diffuse Large B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT02495454</i> . Fondazione Italiana Linfomi ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02495454">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02495454</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
401.	WHO ICTRP 2020. <i>Gazyva Infusion Reaction Investigation: NCT03529227</i> . Healthy Future (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03529227">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03529227</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
402.	WHO ICTRP 2020. <i>Gazyvaro and Low Dose Radiotherapy in Early Stage Follicular Lymphoma: NCT03341520</i> . Heidelberg University (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03341520">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03341520</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
403.	WHO ICTRP 2020. <i>Gazyvaro Targeting Tumor Promoting, Regulatory B-cells in Solid Tumors: 2019-000914-12</i> . University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000914-12-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000914-12-DE</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
404.	WHO ICTRP 2020. <i>Ibrutinib in Combination With GA101 (Obinutuzumab) in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients: NCT02315768</i> . University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02315768">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02315768</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
405.	WHO ICTRP 2020. <i>Ibrutinib, Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Obinutuzumab in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT02629809</i> . M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02629809">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02629809</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
406.	WHO ICTRP 2020. <i>Lenalidomide and Obinutuzumab for Previously Untreated CLL: NCT02371590</i> . University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02371590">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02371590</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
407.	WHO ICTRP 2020. <i>Lenalidomide and Obinutuzumab in Treating Patients With Recurrent or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma: NCT02225275</i> . M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02225275">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02225275</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
408.	WHO ICTRP 2020. <i>Maintenance Obinutuzumab in Treating Patients With Central Nervous System Lymphoma Who Have Achieved a Complete Response: NCT02498951</i> . OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02498951">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02498951</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
409.	WHO ICTRP 2020. <i>Naptumomab Estafenatox in Combination With Durvalumab in Subjects With Selected Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT03983954</i> . NeoTX Therapeutics Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03983954">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03983954</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
410.	WHO ICTRP 2020. <i>Neuroimaging in Patients Undergoing TMS for Depression:</i>	A1

	NCT02974296. New York State Psychiatric Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02974296">http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02974296</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	
411.	WHO ICTRP 2020. <i>Obinutuzumab, High Dose Methylprednisolone (HDMP), and Lenalidomide for the Treatment of Patients With Richter's Syndrome: NCT03113695</i> . University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03113695">http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03113695</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
412.	WHO ICTRP 2020. <i>Obinutuzumab, Venetoclax, and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma: NCT02992522</i> . Beth Christian (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02992522">http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02992522</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
413.	WHO ICTRP 2020. <i>Obinutuzumab and ICE Chemotherapy in Refractory/Recurrent CD20+ Mature NHL: NCT02393157</i> . New York Medical College (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393157">http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393157</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
414.	WHO ICTRP 2020. <i>Obinutuzumab and Lenalidomide in Treating Patients With Previously Untreated Stage II-IV Grade 1-3a Follicular Lymphoma: NCT02871219</i> . M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02871219">http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02871219</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
415.	WHO ICTRP 2020. <i>Obinutuzumab Atezolizumab and Venetoclax in Richter transformation: NCT04082897</i> . Niguarda Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04082897">http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04082897</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
416.	WHO ICTRP 2020. <i>Obinutuzumab Containing Conditioning Regimen for Patients With Poor Risk CLL or Richter's Transformation Requiring Allogeneic Stem Cell Transplantation: NCT03153514</i> . German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03153514">http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03153514</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
417.	WHO ICTRP 2020. <i>Obinutuzumab in cGVHD After Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: NCT02867384</i> . Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02867384">http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02867384</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
418.	WHO ICTRP 2020. <i>Obinutuzumab in Combination With GDP Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma: NCT02750670</i> . University Health Network, Toronto (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02750670">http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02750670</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
419.	WHO ICTRP 2020. <i>Obinutuzumab in Combination With Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Mantle Cell Lymphoma: NCT02736617</i> . OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02736617">http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02736617</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
420.	WHO ICTRP 2020. <i>Obinutuzumab plus bendamustine therapy in patients with relapsed follicular lymphoma: a single armed</i> . Studiennummer des Sponsors: JPRN-jRCTs041190084. Hirokazu Nagai (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041190084">http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041190084</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A3
421.	WHO ICTRP 2020. <i>Obinutuzumab With High-dose Ibrutinib for the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With Progressive Disease on Single Agent Ibrutinib: NCT02611908</i> . Michael Choi (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02611908">http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02611908</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
422.	WHO ICTRP 2020. <i>Observational Study: Safety and Effectiveness of Obinutuzumab in Chronic Lymphocytic Leukemia in Argentina: NCT03059251</i> . Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03059251">http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03059251</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
423.	WHO ICTRP 2020. <i>Phase 1b Safety and Efficacy Study of TRU-016: NCT01644253</i> . Ap-tevo Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01644253">http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01644253</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1

424.	WHO ICTRP 2020. <i>Phase II Study With Ga101-DHAP as Induction Therapy in Relapsed/Refractory DLBCL Patients: NCT02374424</i> . Fondazione Italiana Linfomi ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02374424">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02374424</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
425.	WHO ICTRP 2020. <i>Phase II Trial GA101 Inbrutinib B CLL: NCT02666898</i> . French Innovative Leukemia Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02666898">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02666898</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
426.	WHO ICTRP 2020. <i>Phase II Venetoclax, Obinutuzumab and Bendamustine in High Tumor Burden Follicular Lymphoma as Front Line Therapy: NCT03113422</i> . PrECOG, LLC. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03113422">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03113422</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
427.	WHO ICTRP 2020. <i>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</i> . Polish Myeloma Consortium (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005053-20-PL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005053-20-PL</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
428.	WHO ICTRP 2020. <i>Rituximab, Pembrolizumab, and Obinutuzumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma or Diffuse Large B Cell Lymphoma: NCT03401853</i> . University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03401853">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03401853</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
429.	WHO ICTRP 2020. <i>Safety and Efficacy of the Combination of Tirabrutinib and Entospletinib With and Without Obinutuzumab in Adults With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): NCT02983617</i> . Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02983617">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02983617</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
430.	WHO ICTRP 2020. <i>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</i> . Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02968563">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02968563</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
431.	WHO ICTRP 2020. <i>Sequential Regimen of Bendamustin [B] Followed by GA101 and Ibrutinib [I] in CLL Patients: NCT02345863</i> . German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345863">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345863</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
432.	WHO ICTRP 2020. <i>Sequential Regimen of Bendamustin-Debulking Followed by Obinutuzumab, Acalabrutinib and Venetoclax in Patients With Relapsed/Refractory CLL: NCT03787264</i> . German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03787264">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03787264</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
433.	WHO ICTRP 2020. <i>Sequential Regimen of Bendamustine Followed by Obinutuzumab (GA101), Zanubrutinib (BGB-3111) and Venetoclax (ABT-199) in Patients With Relapsed/Refractory CLL: NCT04515238</i> . German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04515238">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04515238</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
434.	WHO ICTRP 2020. <i>Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by ABT-199 and GA101-Induction and -Maintenance in CLL (CLL2-BAG): NCT02401503</i> . German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02401503">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02401503</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
435.	WHO ICTRP 2020. <i>Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by CAL-101 and GA101-Induction and -Maintenance in CLL (CLL2-BCG): NCT02445131</i> . German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445131">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445131</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
436.	WHO ICTRP 2020. <i>Study Evaluating Safety and Efficacy of INCB050465 Combined With Bendamustine and Obinutuzumab in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (CITADEL-102): NCT03039114</i> . Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter:	A2

	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03039114">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03039114</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	
437.	WHO ICTRP 2020. <i>Study of Ibrutinib &amp; Obinutuzumab With/Without CHOP for Richter's Transformation or Richter's Syndrome Patients: NCT03145480</i> . Northwell Health (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03145480">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03145480</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
438.	WHO ICTRP 2020. <i>Study of OBINUTUZUMAB Combined to LENALIDOMIDE for the Treatment of Relapsed/Refractory Follicular and Aggressive B-cell Lymphoma: NCT01582776</i> . The Lymphoma Academic Research Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01582776">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01582776</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
439.	WHO ICTRP 2020. <i>Study of Zanubrutinib, Obinutuzumab, and Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Leukemia (SLL): NCT03824483</i> . Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03824483">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03824483</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
440.	WHO ICTRP 2020. <i>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</i> . LYSARC (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005150-62-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005150-62-BE</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
441.	WHO ICTRP 2020. <i>TGR-1202, a PI3K Delta Inhibitor, in Combination With Obinutuzumab and Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): NCT02100852</i> . TG Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02100852">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02100852</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
442.	WHO ICTRP 2020. <i>Therapy of Nodal Follicular Non-Hodgkin Lymphoma (WHO grade I/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</i> . Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Medical Faculty represented by University Hospital Heidelberg (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002059-89-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002059-89-DE</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
443.	WHO ICTRP 2020. <i>Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL: NCT02758665</i> . University of Ulm (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758665">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758665</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
444.	WHO ICTRP 2020. <i>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</i> . University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-AT</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
445.	WHO ICTRP 2020. <i>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</i> . University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-SE</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
446.	WHO ICTRP 2020. <i>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</i> . University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-DE</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
447.	WHO ICTRP 2020. <i>Venetoclax and Obinutuzumab for Relapsed/Refractory Primary CNS Lymphoma: NCT04073147</i> . Klinikum Stuttgart (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04073147">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04073147</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
448.	WHO ICTRP 2020. <i>Venetoclax-Obinutuzumab +/- Ibrut in R/R CLL: NCT04560322</i> .	A1

	Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04560322">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04560322</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	
449.	WHO ICTRP 2021. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: DRKS00010504. Ludwig-Maximilians - University of Munich (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010504">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010504</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
450.	WHO ICTRP 2021. <i>A Clinical Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination with Atezolizumab and Obinutuzumab in Richter Transformation of Chronic Lymphocytic Leukemia: 2018-005028-40</i> . AZIENDA OSPEDALIERA AO OSPEDALE NIGUARDA CA' GRANDA (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-005028-40-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-005028-40-IT</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
451.	WHO ICTRP 2021. <i>A clinical trial to study the beneficial effects of the drug memantine for patients with parkinsonism</i> . Studiennummer des Sponsors: CTRI/2016/08/007159. SRM University (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/08/007159">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/08/007159</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
452.	WHO ICTRP 2021. <i>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</i> . Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03075696">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03075696</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
453.	WHO ICTRP 2021. <i>A Dose-Finding and Efficacy Study of Venetoclax, CC-486, and Obinutuzumab in Follicular Lymphoma: NCT04722601</i> . University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04722601">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04722601</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
454.	WHO ICTRP 2021. <i>A Multicentre, Phase III, Open Label, Randomized Study in Previously Untreated Patients With Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma Evaluating the Benefit of GA101 (RO5072759) + Chemotherapy Compared to Rituximab + Chemotherapy Followed by GA101 or Rituximab Maintenance Therapy in Responders</i> . Studiennummer des Sponsors: DRKS00003834. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003834">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003834</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
455.	WHO ICTRP 2021. <i>A Phase 3 Multicenter, Randomized, Prospective, Open-label Trial of Standard Chemotherapy (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</i> . Studiennummer des Sponsors: DRKS00011771. German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011771">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011771</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
456.	WHO ICTRP 2021. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: DRKS00008773. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008773">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008773</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
457.	WHO ICTRP 2021. <i>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</i> . Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03866239">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03866239</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
458.	WHO ICTRP 2021. <i>A PHASE Ib STUDY OF THE SAFETY AND PHARMACOLOGY OF</i>	A2



	<i>MPDL3280A ADMINISTERED WITH OBINUTUZUMAB IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA AND DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA.</i> Studiennummer des Sponsors: DRKS00007129. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007129">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007129</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	
459.	WHO ICTRP 2021. <i>A Phase II Study of the BRAF Inhibitor, Vemurafenib, Plus Obinutuzumab in Patients With Previously Untreated Classical Hairy Cell Leukemia: NCT03410875.</i> Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03410875">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03410875</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
460.	WHO ICTRP 2021. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: PER-007-20. F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD., (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-007-20">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-007-20</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
461.	WHO ICTRP 2021. <i>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).</i> Studiennummer des Sponsors: PER-004-13. F. Hoffmann La Roche Ltd / Genentech Inc, (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-004-13">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-004-13</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
462.	WHO ICTRP 2021. <i>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.</i> Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04408638">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04408638</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
463.	WHO ICTRP 2021. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: NTR6043. HOVON data center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6043">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6043</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
464.	WHO ICTRP 2021. <i>A prospective, open-label, multicenter phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 and ibrutinib followed by ibrutinib and GA101 maintenance in CLL patients.</i> Studiennummer des Sponsors: DRKS00007710. Universität zu Köln (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007710">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007710</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
465.	WHO ICTRP 2021. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: DRKS00011773. University of Ulm (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011773">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011773</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
466.	WHO ICTRP 2021. <i>A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTI-CENTER STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF OBINUTUZUMAB IN PATIENTS WITH ISN/RPS.</i> Studiennummer des Sponsors: PER-039-16. F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD., (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-039-16">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-039-16</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
467.	WHO ICTRP 2021. <i>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.</i> Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04434196">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04434196</a> , abgerufen am:	A1

	16.02.2021.	
468.	WHO ICTRP 2021. <i>A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Participants With Primary Membranous Nephropathy: NCT04629248</i> . Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04629248">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04629248</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
469.	WHO ICTRP 2021. <i>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</i> . Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04246086">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04246086</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
470.	WHO ICTRP 2021. <i>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</i> . Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04313608">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04313608</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
471.	WHO ICTRP 2021. <i>A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Atezolizumab in Combination With Obinutuzumab Plus Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: NCT02631577</i> . Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631577">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631577</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
472.	WHO ICTRP 2021. <i>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</i> . Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03467373">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03467373</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
473.	WHO ICTRP 2021. <i>A Study of Ibrutinib + Obinutuzumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT02537613</i> . Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02537613">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02537613</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
474.	WHO ICTRP 2021. <i>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</i> . Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600897">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600897</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
475.	WHO ICTRP 2021. <i>A Study of Obinutuzumab Evaluating Efficacy, Safety and Cost of Disease Management in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities: NCT02915224</i> . Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02915224">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02915224</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
476.	WHO ICTRP 2021. <i>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</i> . Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02257567">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02257567</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
477.	WHO ICTRP 2021. <i>A Study of RO7293583 in Participants With Unresectable Metastatic Tyrosinase Related Protein 1 (TYRP1)-Positive Melanomas: NCT04551352</i> . Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04551352">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04551352</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
478.	WHO ICTRP 2021. <i>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</i> . Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-SE</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1

479.	WHO ICTRP 2021. <i>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.</i> Janssen Research & Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03462719">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03462719</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
480.	WHO ICTRP 2021. <i>A Study on Limiting Treatment Time With Acalabrutinib Combined With Obinutuzumab in People With CLL or SLL: NCT04722172.</i> Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04722172">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04722172</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
481.	WHO ICTRP 2021. <i>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.</i> Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04285567">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04285567</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
482.	WHO ICTRP 2021. <i>A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + GDC-0199 Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia.</i> Studiennummer des Sponsors: DRKS00007642. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007642">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007642</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
483.	WHO ICTRP 2021. <i>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.</i> Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04077723">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04077723</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
484.	WHO ICTRP 2021. <i>A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Obinutuzumab In Patients With ISN/RPS 2003 Class III Or IV Lupus Nephritis: NCT04221477.</i> Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04221477">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04221477</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
485.	WHO ICTRP 2021. <i>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.</i> Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04657302">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04657302</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
486.	WHO ICTRP 2021. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: DRKS00003833. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003833">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003833</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
487.	WHO ICTRP 2021. <i>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.</i> Studiennummer des Sponsors: DRKS00003740. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003740">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003740</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
488.	WHO ICTRP 2021. <i>An Open-Label, Single Arm Study of Obinutuzumab Short Duration Infusion in Patients With Previously Untreated Advanced Follicular Lymphoma: NCT03817853.</i> Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03817853">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03817853</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
489.	WHO ICTRP 2021. <i>An Open-Label Phase Ib Study of Glofitamab and Atezolizumab or Polatuzumab Vedotin in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT03533283.</i> Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03533283">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03533283</a> , abgerufen am:	A2

	16.02.2021.	
490.	WHO ICTRP 2021. <i>CC-486, Lenalidomide, and Obinutuzumab for the Treatment of Recurrent or Refractory CD20 Positive B-cell Lymphoma: NCT04578600</i> . Joseph Tuscano (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04578600">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04578600</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
491.	WHO ICTRP 2021. <i>Chemotherapy free treatment with venetoclax and obinutuzumab for relapsed</i> . Studiennummer des Sponsors: DRKS00017615. Klinikum der Landeshauptstadt Stuttgart (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00017615">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00017615</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
492.	WHO ICTRP 2021. <i>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</i> . Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03432741">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03432741</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
493.	WHO ICTRP 2021. <i>Dose Escalation and Dose Expansion Study of Tirabrutinib in Combination With Other Targeted Anti-cancer Therapies in Adults With B-cell Malignancies: NCT02457598</i> . Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02457598">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02457598</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
494.	WHO ICTRP 2021. <i>Human IL-15 (rhIL-15) and Obinutuzumab for Relapsed and Refractory Chronic Lymphocyte Leukemia: NCT03759184</i> . National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03759184">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03759184</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
495.	WHO ICTRP 2021. <i>Ibrutinib and Obinutuzumab With or Without Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT03701282</i> . National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03701282">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03701282</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
496.	WHO ICTRP 2021. <i>Ibrutinib Monotherapy Versus Fixed-duration Venetoclax Plus Obinutuzumab Versus Fixed-duration Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL): NCT04608318</i> . German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04608318">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04608318</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
497.	WHO ICTRP 2021. <i>Ibrutinib, Obinutuzumab and Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT03755947</i> . Grupo Cooperativo de Hemopatías Malignas (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755947">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755947</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
498.	WHO ICTRP 2021. <i>Idelalisib+Obinutuzumab in Patients With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma: NCT03890289</i> . Fondazione Italiana Linfomi ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03890289">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03890289</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
499.	WHO ICTRP 2021. <i>Induction Therapy for Lupus Nephritis With no Added Oral Steroids: A Trial Comparing Oral Corticosteroids Plus Mycophenolate Mofetil (MMF) Versus Obinutuzumab and MMF: NCT04702256</i> . Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04702256">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04702256</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
500.	WHO ICTRP 2021. <i>Lenalidomide and Obinutuzumab in Treating Patients With Relapsed Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: NCT01995669</i> . M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01995669">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01995669</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
501.	WHO ICTRP 2021. <i>Obinutuzumab, Ibrutinib, and Venetoclax for the Treatment of Previously Untreated Stage II-IV Follicular Lymphoma: NCT04450173</i> . Joseph Tuscano (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04450173">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04450173</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
502.	WHO ICTRP 2021. <i>Obinutuzumab and Ibrutinib as Front Line Therapy in Treating Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphomas: NCT03198026</i> . Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03198026">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03198026</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1

503.	WHO ICTRP 2021. <i>Obinutuzumab in Combination With Venetoclax in Previously Untreated Follicular Lymphoma Patients: NCT02877550</i> . Swiss Group for Clinical Cancer Research (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02877550">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02877550</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
504.	WHO ICTRP 2021. <i>Obinutuzumab in Marginal Zone Lymphoma: NCT03322865</i> . Christian Buske (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03322865">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03322865</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
505.	WHO ICTRP 2021. <i>Obinutuzumab With or Without Umbralisib, Lenalidomide, or Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Grade I-IIIa Follicular Lymphoma: NCT03269669</i> . National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03269669">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03269669</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
506.	WHO ICTRP 2021. <i>Observational Study to Monitor Safety and Effectiveness of Obinutuzumab in Follicular Lymphoma or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT03374137</i> . Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03374137">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03374137</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
507.	WHO ICTRP 2021. <i>Phase 1 Study of Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Revlimid in Combination With Polatuzumab (ViPOR-P) in Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma: NCT04739813</i> . National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04739813">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04739813</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
508.	WHO ICTRP 2021. <i>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</i> . Studiennummer des Sponsors: DRKS00009416. Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009416">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009416</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
509.	WHO ICTRP 2021. <i>Study of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With Venetoclax (ABT-199), With and Without Obinutuzumab (GA101) Versus Chemoimmunotherapy for Previously Untreated CLL: NCT03836261</i> . Acerta Pharma BV (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03836261">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03836261</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
510.	WHO ICTRP 2021. <i>Study of Lenalidomide, Venetoclax and Obinutuzumab in Patients With Treatment-Naïve Follicular Lymphoma: NCT03980171</i> . Peter MacCallum Cancer Centre, Australia (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03980171">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03980171</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
511.	WHO ICTRP 2021. <i>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</i> . AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04655261">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04655261</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
512.	WHO ICTRP 2021. <i>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</i> . National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737981">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737981</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
513.	WHO ICTRP 2021. <i>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</i> . National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04269902">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04269902</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
514.	WHO ICTRP 2021. <i>The Combination of Venetoclax and Obinutuzumab in People With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): NCT04447768</i> . Memorial Sloan Kettering Cancer	A1

	Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04447768">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04447768</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	
515.	WHO ICTRP 2021. <i>The Effect of Early Initiation of SGLT2 Inhibitors in Reducing Heart Failure Events After MI</i> . Studiennummer des Sponsors: TCTR20200306004. Faculty of Medicine, Chiang Mai University (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20200306004">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20200306004</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
516.	WHO ICTRP 2021. <i>Therapy with obinutuzumab for patients with lymphoma</i> . Studiennummer des Sponsors: NTR5110. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5110">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5110</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
517.	WHO ICTRP 2021. <i>Therapy with obinutuzumab for patients with lymphoma</i> . Studiennummer des Sponsors: NTR5317. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5317">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5317</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
518.	WHO ICTRP 2021. <i>Treatment by a Bispecific CD3xCD20 Antibody for Relapse/Refractory Lymphomas After CAR T-cells Therapy: NCT04703686</i> . The Lymphoma Academic Research Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04703686">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04703686</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
519.	WHO ICTRP 2021. <i>Ublituximab + TGR-1202 Compared to Obinutuzumab + Chlorambucil in Patients With Untreated and Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT02612311</i> . TG Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02612311">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02612311</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
520.	WHO ICTRP 2021. <i>Untreated Follicular Lymphoma Treated With OBinituzumAb in a Non-interventional Study (URBAN): NCT04034056</i> . Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04034056">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04034056</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
521.	WHO ICTRP 2021. <i>Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Revlimid (VIPOR) in Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma: NCT03223610</i> . National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03223610">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03223610</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
522.	WHO ICTRP 2021. <i>Venetoclax With Obinutuzumab and Magrolimab (VENOM) in Relapsed and Refractory Indolent B-cell Malignancies: NCT04599634</i> . National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04599634">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04599634</a> , 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 4-65 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 4-65 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-65 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GADOLIN

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Primäres Studienziel</b></p> <p>Nachweis der klinischen Wirksamkeit von Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin (im folgenden G-Benda) im Vergleich mit einer Bendamustin-Monotherapie (im folgenden Benda) bei Patienten mit indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen (iNHL), die gegenüber einer Rituximab-haltigen Vortherapie refraktär waren; die klinische Wirksamkeit wurde anhand des progressionsfreien Überlebens (PFS, Progression-free survival), bewertet durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC, Independent Review Committee), erfasst.</p> <p><b>Sekundäre Studienziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluation der klinischen Wirksamkeit anhand des vom Prüfarzt bewerteten PFS</li> <li>• Vergleich der Therapiearme in Bezug auf Gesamtüberleben (OS, Overall survival) sowie ereignisfreies Überleben (EFS, Event-free survival)</li> <li>• Vergleich der Therapiearme bezüglich folgender klinischer Ansprechraten: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamtansprechraten (ORR, Overall response rate) = vollständiges Ansprechen (CR, Complete response) + partielles Ansprechen (PR, Partial response) und CR-Rate bei Behandlungsende oder Studienabbruchvisite</li> <li>- Bestes Gesamtansprechen während der Behandlung oder innerhalb von zwölf Monaten nach Beginn der Behandlung</li> <li>- Krankheitsfreies Überleben (DFS, Disease-free survival) bei Patienten mit CR</li> <li>- Dauer des Ansprechens (DOR, Duration of response) bei Patienten mit mindestens PR (PR/CR)</li> </ul> </li> <li>• Evaluation und Vergleich der Verträglichkeitsprofile von G-Benda und Benda</li> <li>• Charakterisierung der Pharmakokinetik von G-Benda und Evaluation etwaiger Arzneimittelinteraktionen anhand des Vergleichs von G-Benda und Benda</li> <li>• Analyse pharmakoökonomischer Parameter in beiden Therapiearmen</li> <li>• Auswertung patientenberichteter Endpunkte (PRO, Patient-reported outcomes) in beiden Therapiearmen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>GADOLIN ist eine offene, multizentrische, randomisierte Studie der Phase III. Der finale Datenschnitt fand am 30. November 2018 statt.</p> <p>Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme G-Benda und Benda randomisiert. Bei der Randomisierung wurden folgende Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• iNHL-Subtyp (follikulär im Vergleich mit anderen)</li> <li>• Art Refraktärität (Rituximab-Monotherapie im Vergleich mit Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie)</li> <li>• Anzahl der vorangegangenen iNHL-Therapielinien (<math>\leq 2</math> im Vergleich mit <math>&gt; 2</math>)</li> <li>• Geografische Region</li> </ul>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Im Verlauf der Studie gab es Änderungen im Studienprotokoll. Die initiale Version (Version 1.0) des Studienprotokolls stammt vom 23.09.2009.</p> <p><b>Erste Änderung des Studienprotokolls (Version 2), 11.12.2009</b> (Reaktion auf das Feedback der FDA im Rahmen des Typ B-Meetings):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Dosierung im Benda-Arm wurde von 90 mg/m<sup>2</sup> auf 120 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1 und 2 eines 28-Tage-Zyklus erhöht.</li> <li>• In den Einschlusskriterien wurde der Begriff „Rituximab-Refraktärität“ präzisiert.</li> <li>• Um mehr Studienzentren und Länder in die Studie einzuschließen, wurden die Eignungskriterien so geändert, dass eine vorangegangene Behandlung mit Benda erlaubt war, wenn diese mindestens ein Jahr vor Beginn der Studientherapie erfolgte und ein anhaltendes Ansprechen erreicht wurde.</li> </ul> <p><b>Zweite Änderung des Studienprotokolls (Version 3), 28.07.2010:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Ausschlusskriterien wurden geändert, um Patienten mit einer Bendamustin-Vortherapie von der Studienteilnahme auszuschließen.</li> <li>• Die Definition einer Rituximab-refraktären iNHL wurde präzisiert: Die Rituximab-Refraktärität konnte im Rahmen einer Rituximab-Gabe während jeder vorangegangenen Behandlungslinie entstehen, nicht nur im Rahmen der letzten Behandlungslinie vor Studienbeginn.</li> <li>• Das Ausschlusskriterium zur Empfängnisverhütung wurde auf Patienten im Benda-Arm ausgeweitet.</li> <li>• Auf Empfehlung des unabhängigen Datenüberwachungskomitees (IDMC, Independent Data Monitoring Committee) wurde eine frühe Zwischenauswertung zur Futility aufgenommen.</li> <li>• Um die Veränderungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten basierend auf dem kleinsten relevanten Unterschied (MID, Minimally important difference) zu erfassen, wurde die Analyse des Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym)-Fragebogens abgeändert.</li> </ul> <p><b>Dritte Änderung des Studienprotokolls (Version 4), 07.12.2011:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Generelle Themen der Studiendurchführung sowie Kommentare des IDMC, der Prüfarzte und des Studienteams wurden adressiert. Einige Änderungen betrafen die Eignungskriterien, und einige Parameter wurden spezifiziert.</li> </ul> <p><b>Vierte Änderung des Studienprotokolls (Version 5), 01.05.2012:</b></p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Um Patienten mit einer vorangegangenen Bendamustin-haltigen Therapielinie in die Studie einschließen zu können und so die Versorgungsrealität besser abzubilden, wurden die Einschlusskriterien geändert: Patienten, die auf eine Bendamustin-haltige Vortherapie angesprochen hatten, und bei denen eine nachfolgende Therapielinie versagt hatte, die Alkylanzien oder Anthrazycline enthielt, konnten in die Studie aufgenommen werden.</li> </ul> <p><b>Fünfte Änderung des Studienprotokolls (Version 6), 27.11.2012:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Landesspezifische Protokolländerung für Frankreich: Ausschluss von Patienten mit Anamnese einer gesicherten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML, Progressive multifocal leukoencephalopathy).</li> </ul> <p><b>Sechste Änderung des Studienprotokolls (Version 7), 06.03.2013:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung geänderter Informationen zu PML und einigen Wirksamkeitsvariablen (PFS-Beurteilung, sekundäre Wirksamkeitsendpunkte und Beurteilung der Krankheitsprogression (PD, Progressive disease)) zur Übereinstimmung mit dem statistischen Analyseplan.</li> <li>• Die Forderung, Obinutuzumab an den Tagen mit Gabe beider Wirkstoffe nach Bendamustin zu verabreichen, wurde gestrichen und die Reihenfolge der Verabreichung dem Ermessen der Studienzentren überlassen.</li> </ul> <p><b>Siebte Änderung des Studienprotokolls (Version 8), 24.10.2013:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Anzahl der einzuschließenden Patienten wurde von 360 auf 410 erhöht.</li> <li>• Der Berichtszeitraum unerwünschter Ereignisse (UE) wurde auf Anraten des IDMC im Benda-Arm verlängert, um in beiden Behandlungsarmen identische Beobachtungszeiten zu erreichen.</li> <li>• Appendix E wurde revidiert, um die überarbeiteten Leitlinien zu den Responsekriterien beim malignen Lymphom mit dem Versorgungsalltag in Einklang zu bringen.</li> </ul> <p><b>Achte Änderung des Studienprotokolls (Version 9), 10.03.2014:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachdem bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) unter Obinutuzumab eine erhöhte Inzidenz von Thrombozytopenie und hämorrhagischen Ereignissen auftrat, wurden Richtlinien zum Umgang mit Patienten mit Thrombozytopenie und Patienten mit einer begleitenden antikoagulativen oder aggregationshemmenden Therapie ergänzt.</li> </ul> <p><b>Neunte Änderung des Studienprotokolls (Version 10), 07.05.2015:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Landesspezifische Änderungen für Kanada und die Tschechische Republik: Patienten im Benda-Arm wurde der Übertritt (cross over) in den G-Benda-Arm angeboten; die dafür notwendigen Eignungskriterien erfüllten ausschließlich Patienten in Kanada und der Tschechischen Republik.</li> </ul> <p><b>Zehnte Änderung des Studienprotokolls (Version A11), 23.08.2017:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Abschnitt für nicht schwerwiegende AESI wurde hinzugefügt, um den Berichterstattungsregeln für andere Obinutuzumab Protokolle zu entsprechen.</li> <li>• Zweitmalignome wurde in die Kategorie AESI umklassifiziert und werden somit unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation ohne zeitliche Begrenzung berichtet.</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein histologisch gesichertes CD20-positives iNHL (einschließlich follikulären Lymphoms (FL) Grad 1 – 3A; Marginalzonenlymphom (MZL), splenischen, nodalen oder extranodalen Ursprungs, und kleinzelliges lymphozytisches Lymphom mit einer absoluten Lymphozytenzahl <math>&lt; 5.000 \times 10^9/l</math>) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Für jeden Patienten musste vor der ersten Studienmedikationsgabe eine Lymphknotenbiopsie vorliegen, die zeigte, dass die Tumorzellen CD20-positiv waren; zusätzlich wurden diese Ergebnisse retrospektiv über eine zentrale pathologische Prüfung bestätigt</li> <li>- Eine Lymphknotenbiopsie war auch bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine Transformation erforderlich</li> </ul> </li> <li>• Refraktärität gegenüber einer Rituximab-haltigen Behandlung, definiert als fehlendes Therapieansprechen oder Progression innerhalb von sechs Monaten nach Erhalt der letzten Dosis der Rituximab-Therapie (entweder als Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie), inklusive <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit PD unter einer Rituximab-Monotherapie (nach mindestens einem abgeschlossenen Behandlungszyklus), einer Behandlung mit Rituximab in Kombination mit Chemotherapie (nach mindestens einem abgeschlossenen Behandlungszyklus) oder einer Erhaltungstherapie mit Rituximab (nach Erhalt von mindestens einer vollen Dosis [375 mg/m<sup>2</sup>] Rituximab)</li> <li>- Patienten ohne klinisches Ansprechen (d. h. schlechter als PR) auf eine Rituximab-haltige Behandlung bestehend aus mindestens vier wöchentlichen Dosierungen einer Rituximab-Monotherapie oder mindestens vier Behandlungszyklen mit Rituximab plus Chemotherapie</li> <li>- Patienten mit einem Rezidiv (nachdem bereits ein klinisches Ansprechen erreicht wurde) innerhalb von sechs Monaten nach Erhalt der letzten Rituximab-Dosis in einem Therapieregime mit mindestens vier wöchentlichen Dosierungen einer Rituximab-Monotherapie oder mindestens vier Behandlungszyklen mit Rituximab-Chemotherapie</li> <li>- Die Definition von Rituximab-Refraktärität umfasst Patienten, die refraktär auf jegliche vorangegangene, nicht nur auf die letzte, Rituximab-haltige Behandlung waren</li> </ul> </li> <li>• Höchstens vier vorherige spezifische Chemotherapie-haltige Behandlungen (definiert als mindestens zwei Behandlungszyklen mit einem geplanten Mehrfachdosisregime, das eine Chemotherapie, mit oder ohne Antikörperbehandlung, enthielt) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eine vorherige autologe Stammzelltransplantation oder Radioimmuntherapie in der Anamnese war zulässig, wenn diese länger als sechs Monate vor Studienbeginn abgeschlossen war</li> </ul> </li> <li>• Alle Patienten mussten mindestens eine zweidimensional messbare Läsion aufweisen (<math>&gt; 1,5</math> cm in der größten Abmessung in einem Computertomogramm)</li> <li>• Fähigkeit und Bereitschaft, eine schriftliche Einverständniserklärung („Informed Consent“) abzugeben und die im Protokoll geforderten Studienprozeduren zu befolgen</li> <li>• Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus von 0, 1 oder 2</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorangegangene Therapie mit jeglichen monoklonalen Antikörpern (mAb, Monoclonal antibodies) (mit Ausnahme von anti-CD20 mAb innerhalb von drei Monaten vor Beginn von Behandlungszyklus 1); eine vorherige Therapie mit Obinutuzumab war nicht erlaubt</li> <li>• Chemotherapie oder eine Therapie im Rahmen einer klinischen Studie innerhalb von 28 Tagen vor Beginn des ersten Behandlungszyklus</li> <li>• Strahlentherapie innerhalb von 42 Tagen vor Beginn des ersten Behandlungszyklus</li> <li>• Vorherige Behandlung mit Bendamustin innerhalb von zwei Jahren vor Beginn des ersten Behandlungszyklus</li> </ul> <p>Patienten, die vorab mit Bendamustin behandelt wurden (d. h. über zwei Jahre vor Beginn von Behandlungszyklus 1), konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn folgende zwei Kriterien erfüllt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PR oder CR auf die Bendamustin-Therapie, welches bis zu einer Progression oder einem Rezidiv mindestens zwölf Monate anhielt</li> <li>- Progression nach einer Behandlung, die alkylierende Wirkstoffe (z. B. Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon [CVP]) oder ein Anthrazyklin (z. B. CHOP oder Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin [EPOCH]) enthielt</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorangegangene allogene Stammzelltransplantation</li> <li>• Schwere allergische oder anaphylaktische Reaktionen auf eine mAb-Therapie in der Anamnese (z. B. Patienten mit Kontraindikation gegenüber einer erneuten Rituximab-Behandlung aufgrund von Sicherheitsbedenken)</li> <li>• Anamnestisch bekannte Empfindlichkeit gegenüber Mannit in der Anamnese</li> <li>• Lymphom des zentralen Nervensystems, vorangegangenes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL, Diffuse large B-cell-lymphoma) oder histologisch gesicherte Transformation in ein aggressives Lymphom</li> <li>• Andere maligne Erkrankung in der Vorgeschichte, die eine protokollkonforme Durchführung oder die Interpretation der Studienergebnisse hätte beeinträchtigen können</li> <li>• Patienten mit einer anderen malignen Erkrankung in der Anamnese, die nicht mit einem kurativen Ansatz behandelt wurden</li> <li>• Patienten mit einem kurativ behandelten Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder Zervix-Karzinom in situ in der Anamnese waren für die Studie generell geeignet. Patienten mit maligner Erkrankung, die zwar behandelt wurden, aber nicht mit kurativer Absicht, wurden ebenfalls ausgeschlossen, sofern die maligne Erkrankung nicht über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren vor Studienbeginn ohne Behandlung in Remission war</li> <li>• Nachweis einer bedeutsamen, unkontrollierten Begleiterkrankung, die eine protokollkonforme Durchführung oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen könnte; einschließlich relevanter kardiovaskulärer Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz NYHA-Stadium III oder IV, Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate, instabile Arrhythmien oder instabile Angina pectoris) oder Lungenerkrankungen (einschließlich obstruktive Lungenerkrankung und Bronchospasmen in der Anamnese)</li> <li>• Bekannte aktive bakterielle, virale, fungale, mykobakterielle, parasitäre oder andere Infektionen (mit Ausnahme von Pilzinfektionen des Nagelbetts) oder jegliche bedeutende Infektion, die eine Behandlung mit intravenösen Antibiotika oder eine Hospitalisierung (im Zusammenhang</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mit dem Abschluss der Antibiotikatherapie) innerhalb der letzten vier Wochen vor Beginn des ersten Behandlungszyklus erforderten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit einer anamnestisch bestätigten PML</li> <li>• Impfung mit einem Lebendimpfstoff weniger als 28 Tage vor der Randomisierung</li> <li>• Kürzlich erfolgter großer chirurgischer Eingriff (innerhalb von vier Wochen vor Beginn des ersten Behandlungszyklus), außer zu Diagnosezwecken</li> <li>• Einer der folgenden abnormen Laborwerte: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kreatinin &gt; 1,5 x oberer Grenzwert (ULN, Upper limit of normal) (außer bei normaler Kreatininclearance)</li> <li>- AST oder ALT &gt; 2,5 x ULN</li> <li>- Gesamtbilirubin ≥ 3 x ULN</li> <li>- Thrombozytenzahl &lt; 100 x 10<sup>9</sup>/l (außer wenn rückführbar auf eine Grunderkrankung mit starker Knochenmarkbeteiligung)</li> <li>- Neutrophilenzahl &lt; 1,5 x 10<sup>9</sup>/l (außer wenn rückführbar auf eine Grunderkrankung mit starker Knochenmarkbeteiligung)</li> <li>- Hämoglobin &lt; 9 g/dl (außer wenn rückführbar auf eine Grunderkrankung mit starker Knochenmarkbeteiligung)</li> </ul> </li> <li>• Nachweis des Hepatitis B-Oberflächenantigens (HBsAg); Antikörper gegen das Hepatitis B-Core-Antigen (anti-HBc) mit nachweisbarer Viruslast (d. h. positive HBV-DNS) oder Hepatitis C (Hepatitis C Virus (HCV)-Antikörperserologie)</li> <li>• Patienten mit chronischer Hepatitis B oder seropositiver okkulten (HBV)-Infektion</li> <li>• Patienten mit einer seronegativen okkulten HBV-Infektion oder einer abgelaufenen HBV-Infektion (definiert als anti-HBc positiv und HBV-DNS negativ) konnten in die Studie aufgenommen werden, wenn sie in die HBV-DNS-Testung gemäß Protokoll einwilligten (limitiert auf 20 Patienten)</li> <li>• Patienten mit einem positiven HCV-Antikörperbefund konnten nur bei negativer Polymerase-Kettenreaktion (PCR, Polymerase chain reaction) für HCV-RNS in die Studie eingeschlossen werden</li> <li>• Patienten mit einem anamnestisch bekannten positiven Serostatus für das Humane Immundefizienz-Virus (HIV)</li> <li>• Positive Befunde für das humane T-lymphotrope Virus 1 (HTLV-1) in Endemieländern (diese schließen ein: Japan, das karibische Becken, Südamerika, Afrika südlich der Sahara und Melanesien)</li> <li>• Schwangerschaft oder Stillzeit</li> <li>• Fertile Männer oder gebärfähige Frauen mit folgenden Ausnahmen: (1) nach operativer Sterilisation oder (2) Verwendung von hocheffektiven Empfängnisverhütungsmethoden wie orale Kontrazeptiva, Intrauterin-pessare oder lokale Barrieremethoden zur Kontrazeption in Verbindung mit spermiziden Cremes</li> </ul> <p>Eine effektive Empfängnisverhütung war während der Behandlung mit Obinutuzumab oder Bendamustin erforderlich. Für Frauen war eine effektive Verhütung für mindestens zwölf Monate nach der letzten Dosis von Obinutuzumab fortzuführen. Für Männer war eine effektive Verhütung für mindestens drei Monate nach der letzten Dosis von Obinutuzumab erforderlich. Für Männer und Frauen, die eine Bendamustin-Monotherapie erhielten, war eine effektive Verhütung für mindestens drei Monate nach der letzten Dosis von Bendamustin fortzuführen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gegenwärtige Kortikosteroid-Gabe von &gt; 30 mg/Tag Prednison oder Prednisonäquivalent</li> <li>- Patienten, die eine Behandlung mit Kortikosteroiden in einer Dosierung von ≤ 30 mg/Tag Prednison (oder Äquivalent) erhielten, mussten eine Woche vor der Computertomografie oder Magnetresonanztomografie zu Baseline eine stabile Dosierung nachweisen</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 121 Studienzentren in 14 Ländern durchgeführt: Österreich (1), Belgien (2), Kanada (10), Tschechische Republik (3), Frankreich (18), Deutschland (3), Italien (8), Niederlande (3), Russland (6), Spanien (3), Schweden (4), Schweiz (1), Großbritannien (5) und USA (15)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>G-Benda (Obinutuzumab + Bendamustin)</b></p> <p><b>Induktionsphase (Kombinationstherapie)</b> Im ersten Behandlungszyklus wurden jeweils 1.000 mg Obinutuzumab als intravenöse Infusion an Tag 1, 8 und 15 verabreicht. In den Folgezyklen 2 bis 6 erhielten die Patienten 1.000 mg Obinutuzumab intravenös am Zyklustag 1.</p> <p>Zusätzlich wurde Bendamustin in einer Dosierung von 90 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) bei den ersten zehn Patienten im ersten Behandlungszyklus an den Tagen 2 und 3 und in den Folgezyklen 2 bis 6 jeweils an den Tagen 1 und 2 als intravenöse Infusion für maximal sechs Behandlungszyklen (à 28 Tage) verabreicht. Die übrigen Patienten erhielten Bendamustin in allen sechs Behandlungszyklen an den Tagen 1 und 2.</p> <p><b>Erhaltungsphase (Obinutuzumab-Monotherapie)</b> Nach Beendigung des sechsten Zyklus erfolgte für Patienten, die auf die Induktionstherapie im G-Benda-Arm angesprochen hatten (Patienten mit CR, PR oder stabiler Erkrankung [SD, Stable disease]), eine Obinutuzumab-Erhaltungstherapie (ohne Bendamustin) alle zwei Monate bis zur PD oder für maximal zwei Jahre.</p> <p><b>Benda (Bendamustin Monotherapie) Induktionsphase</b> Bendamustin wurde als intravenöse Infusion über 60 Minuten in einer Dosierung von 120 mg/m<sup>2</sup> KOF an den Zyklustagen 1 und 2 für maximal sechs Behandlungszyklen (à 28 Tage) verabreicht.</p> <p><b>Prämedikation</b> Bei allen intravenösen Infusionen mit Obinutuzumab: Paracetamol (650 – 1.000 mg, oral) und ein Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin, 50 – 100 mg), 30 – 60 Minuten vor Beginn der Antikörperinfusion. Vor der ersten Dosis Obinutuzumab im ersten Behandlungszyklus ist eine Vorbehandlung mit Kortikosteroiden (z. B. 100 mg Prednisolon oder ein Äquivalent, intravenös) empfohlen. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für infusionsbedingte Reaktionen (IRR, Infusion-related reaction) konnte auch bei den folgenden Antikörperinfusionen eine Vorbehandlung mit Kortikosteroiden erfolgen.</p> <p><b>Dosisanpassungen</b> Für Obinutuzumab waren während der Studie keine Dosisänderungen erlaubt. Dagegen waren ein Abbruch der Infusion aufgrund schwerer IRR sowie ein Aufschieben der Dosierung, Unterbrechungen der Infusion und eine langsamere Infusionsrate erlaubt. Für Bendamustin waren Dosisenkungen und ein späterer Infusionsbeginn gemäß den Angaben im Studienprotokoll erlaubt. Für beide Wirkstoffe war eine um vier Wochen verzögerte Dosierung zur Erholung nach Toxizitätsreaktionen erlaubt.</p>
6	Zielkriterien	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
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	<p><b>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</b></p> <p>PFS, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer PD oder eines Rezidivs, bewertet durch ein IRC gemäß den modifizierten Responsekriterien für NHL oder bis zum Tod (unabhängig der Todesursache) während der Studie.</p> <p>Patienten ohne PD oder Tod wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung durch das IRC zensiert. Erfolgte nach der Baseline-Visite keine Beurteilung des Tumors durch ein IRC, wurden die Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung plus ein Tag zensiert.</p> <p><b>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS, bewertet durch den Prüfarzt (Definition des Endpunkts analog zum primären Endpunkt)</li> <li>• Bestes Gesamtansprechen (BOR, Best overall response) und bestes Ansprechen von CR während der Behandlung und bis zu zwölf Monate nach Beginn der Behandlung, bewertet durch IRC und Prüfarzt</li> <li>• CR und Gesamtansprechrate (CR oder PR) zur Visite am Ende der Induktionsphase oder zur letzten Visite bei einem vorzeitigen Studienabbruch, bewertet durch IRC und Prüfarzt</li> <li>• OS, definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod (unabhängig von der Todesursache); Patienten, für die zum Zeitpunkt der Analyse kein Bericht über ein Versterben vorlag, wurden zum Datum des letzten bekannten Überlebens zensiert</li> <li>• DFS bei Patienten mit CR, definiert als Zeit zwischen Erstaufreten des dokumentierten CR und Fortschreiten der Erkrankung (nach Bewertung des IRC) oder Tod (unabhängig von der Todesursache) während der Studie</li> <li>• DOR, definiert als Zeit zwischen CR oder PR und Erstaufreten einer Krankheitsprogression/eines Rezidivs (nach Bewertung des IRC) oder Tod (unabhängig von Todesursache) während der Studie</li> <li>• EFS, definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Fortschreiten der Erkrankung (nach Bewertung des IRC), Tod (unabhängig von der Todesursache) oder Beginn einer neuen Anti-Lymphom-Therapie</li> <li>• Pharmakoökonomische Parameter wie die Anzahl der Krankenhausaufenthalte im Zusammenhang mit UE (aus den Berichten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen [SUE] im elektronischen Dokumentationsbogen [eCRF, Electronic case report form]), Art der nachfolgenden medikamentösen Therapien sowie medizinische und operative Prozeduren wie Bluttransfusionen, Knochenmark- oder Stammzelltransplantationen</li> </ul> <p>Veränderung der PRO bei Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und mindestens einer weiteren Erhebung im Studienverlauf basierend auf den Fragebögen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• „Functional Assessment of Cancer Therapy for Patients with Lymphoma“ (FACT-Lym)</li> <li>• European Quality of Life (EuroQol) EQ-5D-3L</li> <li>• Parameter zur Untersuchung des Verträglichkeitsprofils</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Berechnung der Fallzahl war auf das primäre Studienziel ausgelegt, die Wirksamkeit von G-Benda gegenüber Benda bezogen auf das PFS, bewertet durch das IRC.</p> <p>Für die Schätzung der benötigten Anzahl an PFS-Ereignissen zum Nachweis der Wirksamkeit von G-Benda im Vergleich mit Benda wurden folgende Annahmen getroffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zweiseitiger Log-Rank-Test mit einem Signifikanzniveau von 5 %</li> <li>• Gewünschte Power von 80 %, um eine Hazard Ratio (HR) von G-Benda im Vergleich mit Benda von 0,70 zu erkennen. Dies entspricht einer 43 %-igen Verbesserung des medianen PFS (z. B. von 9,3 auf 13,3 Monate)</li> <li>• Durchführung von zwei Zwischenauswertungen des Endpunkts PFS: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zwischenauswertung für Futility, wenn ungefähr 34 % der gesamten PFS-Ereignisse stattgefunden haben</li> <li>- Zwischenauswertung für Wirksamkeit und Futility, wenn ungefähr 65 % der gesamten PFS-Ereignisse stattgefunden haben. Wirksamkeit und (unverbindliche) Futility-Grenzen werden unter Verwendung der Lan-DeMets Näherung für die O'Brien-Fleming Formel berechnet</li> </ul> </li> </ul> <p>Unter Berücksichtigung dieser Annahmen waren 260 PFS-Ereignisse (beurteilt durch das IRC) für den randomisierten Teil dieser Studie nötig gewesen. Mit einer anfänglichen Rekrutierungsrate von 8,5 Patienten pro Monat, einer neunmonatigen Anlaufzeit, einer schrittweisen Reduktion der Rekrutierungsrate zu einer geänderten Rekrutierungsrate von fünf Patienten pro Monat nach 44 Monaten und 5 % Lost to Follow-up pro Jahr, wurden 410 Patienten benötigt. Diese wurden über einen Zeitraum von 54 Monaten eingeschlossen und für weitere 23 Monate beobachtet, um 260 PFS-Ereignisse (beurteilt durch das IRC) zu erhalten. Dies führte zu einer Gesamtstudiendauer von ungefähr 77 Monaten.</p> <p>Für das OS wurde unter der Annahme einer HR von 0,73 eine Beobachtungszeit von etwa 96 Monaten, d. h., 3,5 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten, als nötig erachtet, um 226 Ereignisse für eine Power von 55 % bis 65 % zu beobachten.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Für GADOLIN waren insgesamt drei Zwischenauswertungen geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die erste geplante Zwischenauswertung untersuchte ausschließlich die Verträglichkeit und wurde durchgeführt, als 20 Patienten rekrutiert waren und mindestens einen Zyklus vollendet hatten (18.04.2011). Die Daten wurden durch ein IDMC bewertet. Bei Sicherheitsbedenken hätte die Studie gestoppt werden können</li> <li>• Die zweite geplante Zwischenauswertung wurde durchgeführt, als 100 PFS-Ereignisse (bewertet vom Prüfarzt) dokumentiert worden waren (29.07.2013). Zum Zeitpunkt der zweiten Zwischenauswertung hätte die Studie aus Sicherheitsgründen oder aus Gründen der Futility basierend auf dem vom IRC bewerteten PFS frühzeitig gestoppt werden können</li> <li>• Die dritte geplante Zwischenauswertung wurde durchgeführt, als 170 IRC bewertete PFS-Ereignisse (d. h. 65 % der Gesamtanzahl von 260) dokumentiert waren (01.09.2014). Da der primäre Endpunkt PFS zum Zeitpunkt dieser Zwischenauswertung die präspezifizierte Signifikanzgrenze für den p-Wert unterschritt, empfahl das IDMC, die Studie komplett auszuwerten. Die dritte Zwischenauswertung mit Datenschnitt am 01.09.2014 ist damit als die primäre Analyse mit finaler bzw. konfirmatorischer Wertigkeit für alle Endpunkte (PFS, DFS/Rezidivrate,</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität), nicht jedoch für OS und Verträglichkeit, anzusehen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die finale Analyse in Bezug auf OS und Verträglichkeit erfolgte am 30.11.2018 nach Abschluss der zweijährigen Nachbeobachtungsphase. Eine ungeplante Zwischenauswertung wurde aufgrund behördlicher Anforderungen (gefordert für Tag 90 innerhalb des FDA Zulassungsprozesses) am 01.05.2015 durchgeführt.</li> </ul> <p>Zur Bestätigung für den im Datenschnitt vom 01.05.2015 erstmals gezeigten Vorteil von G-Benda gegenüber Benda für Gesamtüberleben wurde von den klinischen Studienleitern eine weitere Analyse zur Validität gefordert. Eine Beobachtungszeit von ca. 30 Monaten wurde dazu als repräsentativ angesehen und auf den 01.04.2016 projiziert.</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die zufällige Zuteilung der Patienten zu einem der beiden Studienarme (G-Benda oder Benda) der Induktionsphase basierte auf einem hierarchisch-dynamischen Randomisierungsschema.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Es wurde eine Randomisierung mit Stratifizierung nach folgenden Faktoren verwendet:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>iNHL-Subtyp (follikulär im Vergleich mit anderen)</li> <li>Art der Refraktärität (Rituximab-Monotherapie im Vergleich mit Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie)</li> <li>Anzahl der Vortherapien (<math>\leq 2</math> im Vergleich mit <math>&gt; 2</math>)</li> <li>Geografische Region</li> </ol> <p>Das Zuteilungsverhältnis der Patienten zu einem der beiden Studienarme (G-Benda oder Benda) der Induktionsphase betrug 1:1.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte über drei Stufen. Die erste Stufe stellte sicher, dass die Anzahl der Patienten in beiden Behandlungsarmen annähernd gleich war. Bei ausbalancierter erster Stufe gewährleistete die zweite Stufe eine ausgeglichene Verteilung der Behandlungen innerhalb der acht Strata. Bei Ausbalancierung der ersten beiden Stufen garantierte die dritte Stufe eine ausgeglichene Verteilung nach der geografischen Region. Da davon ausgegangen wurde, dass die geografische Region keine wesentliche prognostische Bedeutung bei Patienten mit iNHL besitzt und zur Vermeidung eines Wirksamkeitsverlustes, wurde der Faktor Region zwar bei der Randomisierung berücksichtigt, nicht jedoch in den stratifizierten primären und sekundären Analysen.</p>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Für die Randomisierung stand ein zentrales elektronisches Randomisierungssystem (IVRS, Interactive voice response system) zur Verfügung. Das IVRS ordnete jedem Patienten eine spezifische Identifikationsnummer und eine der beiden Studienmedikationen zu.</p>
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm	<p>Die Randomisierungsliste wurde vom IxRS-Anbieter (Perceptive Informatics, Waltham, MA) erstellt. Die Aufnahme der Patienten in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt, wenn die Voraussetzungen zur Studienteilnahme erfüllt waren.</p>



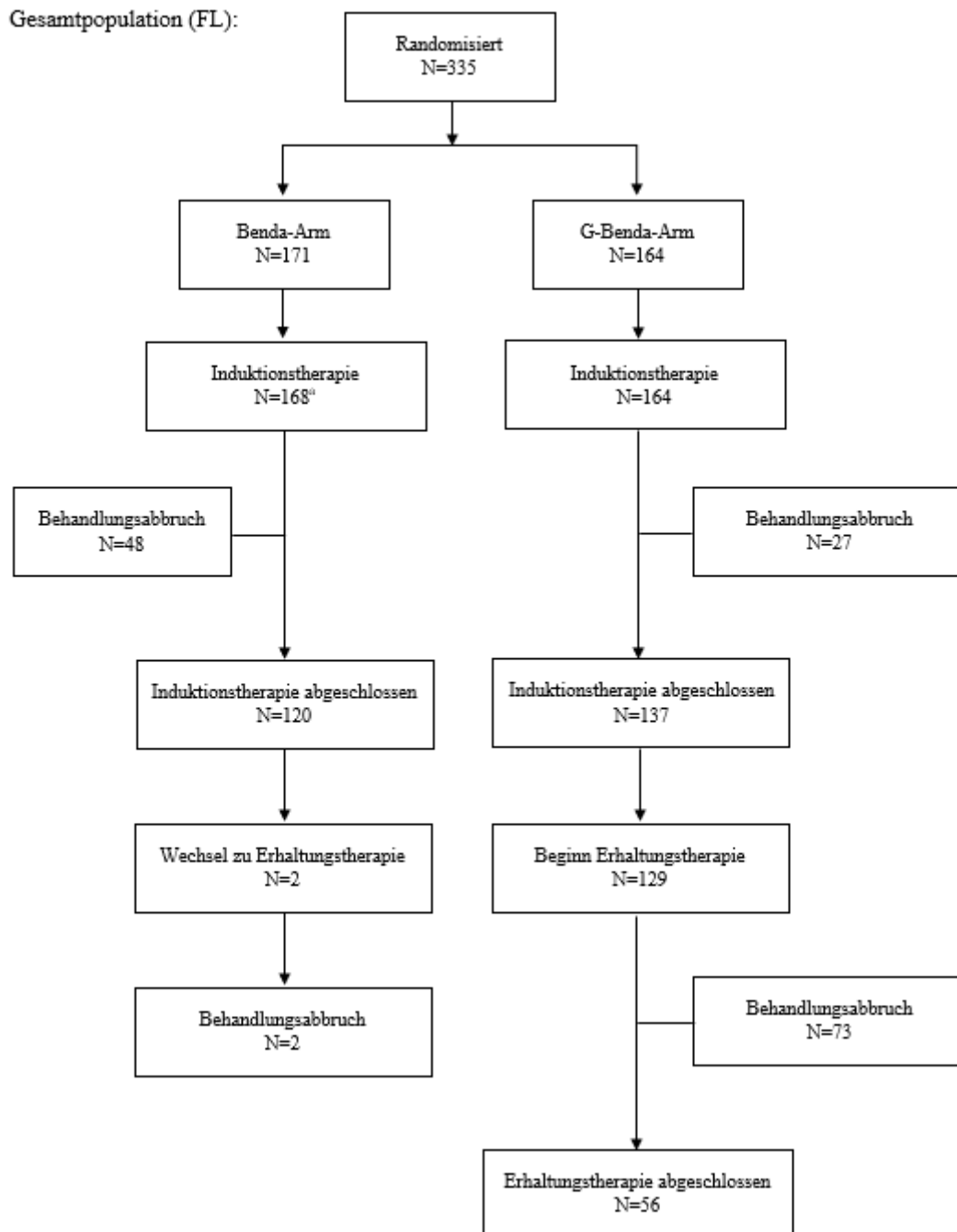
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / 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. weder Patienten noch behandelnde Prüffärzte waren gegenüber der erhaltenen Intervention verblindet. Um einen möglichen Bias zu minimieren, analysierte ein beauftragtes IDMC die Studiendaten zu vordefinierten Zeitpunkten im Studienverlauf anhand zuvor festgelegter Kriterien, während der Sponsor bzgl. der Behandlungszuordnung zu den Patienten verblindet blieb. Nach Erreichen der vorsepezifizierten Grenze für den primären Endpunkt, die PFS-Bewertung durch das IRC, wurde die Studie auf Empfehlung des IDMC vollständig entblindet und ausgewertet.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Beide Interventionen enthielten die gleiche Chemotherapie. Im Gegensatz zur Benda-Therapie handelt es sich bei der G-Benda-Therapie um eine Kombination aus Chemotherapie mit einer Antikörpertherapie. Die jeweils unterschiedliche Dosierung von Benda (Mono- bzw. Kombitherapie) erfolgte gemäß den Empfehlungen eines internationalen Konsensgremiums.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Alle geplanten Analysen zu den primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkten wurden in einem statistischen Analyseplan spezifiziert. Analysen zur Wirksamkeit wurden gemäß dem Intention to treat (ITT)-Prinzip auf Basis aller randomisierten Patienten gemäß ihres durch Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarmes durchgeführt.</p> <p><b>Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts gemäß Analyseplan:</b> Es wurde ein Test auf Gleichheit im PFS mit den folgenden Hypothesen durchgeführt:</p> $H_0: \text{PFS}_{\text{G-Benda}} = \text{PFS}_{\text{Benda}} \text{ VS.}$ $H_1: \text{PFS}_{\text{G-Benda}} \neq \text{PFS}_{\text{Benda}}$ <p>Zur Anwendung kam ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test zum Signifikanzniveau von 5 %. Der Test war stratifiziert nach:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. indolenter NHL Subtyp (follikulär im Vergleich mit anderen),</li> <li>2. Art der Vortherapie, auf die der Patient refraktär war (Rituximab-Monotherapie im Vergleich mit Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie)</li> <li>3. Anzahl der vorangegangenen Therapien (<math>\leq 2</math> im Vergleich mit <math>&gt; 2</math>).</li> </ol> <p>Ein stratifiziertes Cox-Modell (proportional hazard model) lieferte Hazard Ratios zur Schätzung des Behandlungseffekts (inklusive 95 %-Konfidenzintervalle (KI)).</p> <p>Der Median, das 1-Jahres-PFS und das 2-Jahres-PFS für jeden Behandlungsarm wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die zugehörigen 95 %-KI wurden unter Verwendung der Greenwood-Formel berechnet. Zur Visualisierung der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt.</p> <p><b>Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte gemäß Analyseplan:</b> Die Analysen des OS sowie aller weiteren sekundären Endpunkte, die die Zeit bis zum Ereignis berechneten, erfolgten analog der Methodik zur</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Analyse des primären Endpunkts. Zum Zeitpunkt der primären Analyse erfolgte eine Zwischenauswertung des OS. Um den Typ-I-Fehler auf dem 0,05 % Level zu kontrollieren, wurde ein gruppensequenzielles Verfahren unter Verwendung der O'Brien-Fleming Grenzen eingesetzt. Die finale Analyse des OS erfolgte nach zwei Jahren Nachbeobachtung.</p> <p>Zur Adjustierung des multiplen Testens der primären und sekundären Endpunkte erfolgte das Testen mit einer vorgegebenen Reihenfolge („Fixed sequence testing procedure“). Das Ziel war, die Typ-I-Fehlerrate auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 zu kontrollieren.</p> <p>Falls der primäre Endpunkt signifikant war, wurde für folgende sekundäre Endpunkte in der gegebenen Reihenfolge getestet, ob es einen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen gibt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS (vom Prüfarzt bewertet)</li> <li>• BOR innerhalb von zwölf Monaten nach Start der Behandlung (beurteilt durch das IRC)</li> <li>• CR innerhalb von zwölf Monaten nach Start der Behandlung (bewertet durch das IRC)</li> <li>• OS</li> </ul> <p>Ergebnisse zum klinischen Ansprechen (BOR, CR, ORR) in den beiden Behandlungsarmen wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests verglichen.</p> <p>Patienten ohne Erfassung eines Ansprechens (aus jedwedem Grund) wurden als Non-Responder betrachtet. Zusätzlich wurden die Ansprechraten inkl. 95 %-KI für jeden Behandlungsarm berechnet, sowie die 95 %-KI der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><b>Patientenberichtete Endpunkte:</b></p> <p>PRO wurden für alle randomisierten Patienten gemäß ihres durch Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarmes ausgewertet, die einen Baseline-Wert und mindestens einen Post-Baseline-Wert hatten (PRO-Population).</p> <p>Bei jeder Visite wurde der Anteil an randomisierten Patienten pro Behandlungsarm berechnet, die den FACT-Lym Fragebogen vollständig ausgefüllt hatten (PRO-Rücklaufzeiten). Bei signifikanten Unterschieden in den PRO-Rücklaufzeiten musste eine dadurch bedingte mögliche Verzerrung berücksichtigt werden. Dies sollte über zusätzliche Analysen ausgeglichen werden. Für den Fall, dass es zwischen den PRO-Rücklaufzeiten beider Studienarme keinen signifikanten Unterschied gab, sollte die unterschiedlichen Ausfallraten nicht als Confounder berücksichtigt werden.</p> <p>Für jeden patientenberichteten Endpunkt wurden deskriptive Statistiken getrennt nach Behandlungsgruppe und pro Visite, sowie Änderungen zu Baseline für die PRO-Population dargestellt. Dies galt für die fünf Subskalen-Scores (körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden und Lymphom-Subskalen [Lym-Subskala]). Der FACT-Lym Gesamtscore (Summe aller Subskalen) wurde als Summenscore aus den FACT-Lym Fragen entsprechend den Angaben im Handbuch berechnet. Zusätzlich wurde der Total Outcome Index (TOI) berechnet, der die Summe aus körperlichem Wohlbefinden, funktionalem Wohlbefinden und Lym-Subskala bildet.</p> <p>Die Überlebensfunktion für die Zeit bis zu einer Verschlechterung um sechs oder mehr Punkte des FACT-Lym TOI wird für jede Behandlungsgruppe mit einer Kaplan-Meier-Kurve geschätzt.</p> <p>Der Anteil an Patienten, die die folgenden Responsekriterien erfüllten, wurde pro Visite dargestellt:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung um drei oder mehr Punkte in der FACT-Lym-Subskala</li> <li>• Verbesserung um sechs oder mehr Punkte im FACT-Lym TOI</li> <li>• Verbesserung um sieben oder mehr Punkte im FACT-Lym-Gesamtscore</li> </ul> <p>Für den EQ-5D-3L wurden die Anzahl und der Prozentsatz von Patienten in jeder der drei Kategorien (keine Probleme, einige Probleme, extreme Probleme) für die fünf Fragen des Fragebogens berechnet. Die EQ-5D-3L Antworten wurden zu einem Utility Score unter Verwendung der UK-Referenzwerte zusammengefasst. Dargestellt wurden Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum.</p> <p>Für die Visuelle Analogskala (VAS), die von 0 (schlechtester Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitsstatus) reicht, wurden Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum angegeben.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Explorative Subgruppenanalysen waren für alle vom IRC erfassten Wirksamkeitsendpunkte (PFS, BOR im Behandlungszeitraum und zwölf Monate nach Beginn der Behandlung, OS) geplant.</p> <p>Dabei wurden folgende Subgruppen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht (Männer, Frauen)</li> <li>• Body Mass Index (BMI) (kg/m<sup>2</sup>): Untergewicht (&lt; 18,5; 18,5 – 24,9; 25,0 – 29,9; ≥ 30,0)</li> <li>• ECOG Performance Status bei Baseline (0 – 1, 2)</li> <li>• Unabhängigkeitsstatus nach Katz ADL: unabhängig (5 – 6), etwas abhängig (3 – 4), sehr abhängig (0 – 1)</li> <li>• Bestes Ansprechen auf vorangegangene Therapie: CR/PR, SD, PD</li> <li>• Histologie: folliculäres NHL, andere</li> <li>• Histologiegrad (follikulär): 1, 2, 3, 3A, 3B</li> <li>• Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI): niedrig (0 – 1), mittel (2), hoch (≥ 3)</li> <li>• FLIPI2: niedrig (0), mittel (1 – 2), hoch (≥ 3)</li> <li>• IPI: (0 – 1), unteres Mittel (2), oberes Mittel (3), hoch (4 – 5)</li> <li>• Fcγ-RIII-Genotyp: VV, VF, FF</li> <li>• Absolute Lymphozytenzahl: ≥ Median, &lt; Median</li> <li>• Zeit von initialer NHL-Diagnose bis Randomisierung (&lt; 6; 6 – 12; &gt; 12 Monate)</li> <li>• β2-Mikroglobulin: ≥ 3,5, &lt; 3,5 mg/l</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
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	<p>a) <b>Randomisierte Patienten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Benda: 171 Patienten</li> <li>• G-Benda: 164 Patienten</li> </ul> <p>b) <b>Tatsächlich Studienmedikation erhalten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Benda: 168 Patienten</li> <li>• G-Benda: 164 Patienten</li> </ul> <p>c) <b>In Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigte Patienten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Benda: 171 Patienten</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>G-Benda: 164 Patienten</li> </ul>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>Benda:</b></p> <p>Studienabbrüche, gesamt: N = 171 (100,0%)          Studie vom Sponsor beendet: n = 65 (38,0 %)          Tod: n = 85 (49,7 %)          Lost to Follow-up: n = 4 (2,3 %)          Entscheidung des Arztes: n = 0 (0,0 %)          Zustimmung zurückgezogen: n = 17 (9,9 %)</p> <p><b>G-Benda:</b></p> <p>Studienabbrüche, gesamt: N = 164 (100,0 %)          Studie vom Sponsor beendet: n = 81 (49,4 %)          Tod: n = 66 (40,2 %)          Lost to Follow-up: n = 1 (0,6 %)          Entscheidung des Arztes: n = 4 (2,4%)          Zustimmung zurückgezogen: n = 12 (7,3 %)</p>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Erster Patient erste Visite (FPFV): 15.04.2010          Letzter Patient erste Visite (LPFV): 07.01.2015          Letzter Patient letzte Visite (LPLV): 30.11.2018</p> <p>Die geplante Studiendauer betrug insgesamt etwa 78 Monate mit einer Screeningphase von maximal 28 Tagen, einer Behandlungsphase von maximal 128 Wochen (24 Wochen Induktionsphase und 24 Monate Erhaltungsphase) und insgesamt bis zu 48 Monate Nachbeobachtung (24 Monate Follow-up und 24 Monate Post-Follow-up).</p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde am 30.11.2018 beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



<sup>a</sup> Zwei Patienten (randomisiert im Benda-Arm), die die Bendamustin Induktionstherapie abgeschlossen hatten, wechselten, um eine Obinutuzumab Erhaltungstherapie zu erhalten

**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 4-66 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GADOLIN

Studie: GADOLIN

Tabelle 4-67: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Protocol - 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, indolent non-Hodgkin's lymphoma. Protocol Number GAO4753g, Version 10, 07.05.2015.	Roche 2015a, AWG B
Statistical Analysis Plan - 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, indolent non-Hodgkin's lymphoma. Protocol Number - GAO4753g/GO01297, Version 2, 16.11.2011.	Roche 2011, AWG B
Primary Clinical Study Report – GAO4753g/GO01297 – 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, indolent non-Hodgkin's lymphoma. Clinical Study Report – 1051204, July 2015.	Roche 2015b, AWG B
Update Clinical Study Report – GAO4753g/GO01297 - 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, indolent non-Hodgkin lymphoma. Report Number 1067639, December 2015.	Roche 2015c, AWG B
Final Clinical Study Report – GO01297, (GADOLIN) - 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, indolent non-Hodgkin lymphoma. Report Number 1092968, June 2019.	Roche 2019, AWG B

**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 im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme Obinutuzumab in Kombination mit Benda als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie (G-Benda) : Benda-Monotherapie (Benda). (Roche 2015a, AWG B; Roche 2011, AWG B; Roche 2015b, AWG B; Roche 2019, AWG B)

---

**1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde eine hierarchisch dynamische Randomisierung mit drei Ebenen über ein IVRS, mit einer Stratifizierung nach iNHL Subtyp, refraktärer Typ, vorangegangene Therapien sowie nach geografischer Region durchgeführt. (Roche 2015a, AWG B; Roche 2011, AWG B; Roche 2015b, AWG B; Roche 2019, AWG B)

**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 2015a, AWG B; Roche 2011, AWG B; Roche 2015b, AWG B; Roche 2019, AWG B)

---

**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 unverblindet durchgeführt. Die Patienten waren nicht verblindet gegenüber der zugewiesenen Intervention. (Roche 2015a, AWG B; Roche 2011, AWG B; Roche 2015b, AWG B; Roche 2019, AWG B)

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Die Prüfarzte waren nicht verblindet gegenüber der zugewiesenen Intervention. Die Verabreichungsschemata unterschieden sich zwischen den Prüfpräparaten. Eine Verblindung des Prüfarztes oder der Patienten wurde aufgrund der erheblichen Belastung für den Patienten durch weitere Placebo-Infusionen nicht durchgeführt. Zudem war aufgrund des bekannten Nebenwirkungsprofils von Verum, Vergleichstherapie und Prämedikation von einer Selbstentblindung des Prüfarztes auszugehen. Für die Beurteilung der Progression wurde neben der unverblindeten Erhebung durch den Prüfarzt eine verblindete Beurteilung durch ein unabhängiges Bewertungsgremium



(IRC, Independent Review Committee) durchgeführt. (Roche 2015a, AWG B; Roche 2011, AWG B; Roche 2015b, AWG B; Roche 2019, AWG B)

---

#### 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. Studienprotokoll präspezifizierten Auswertungsstrategie. (Roche 2011, AWG B; Roche 2015b, AWG B; Roche 2019, AWG B)

---

#### 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 2015b, AWG B)

---

#### 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 handelt 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 Maßnahmen wie z. B. die verblindete Bewertung des PFS oder Sensitivitätsanalysen auf Endpunktebene teilweise kompensiert. Das Verzerrungspotenzial ist aus diesem Grund endpunktspezifisch zu betrachten. In den Studienunterlagen fanden sich weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der relevanten Endpunkte noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. (Roche 2015a, AWG B; Roche 2011, AWG B; Roche 2015b, AWG B; Roche 2019, AWG B)

---

**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 unverblindet durchgeführt. Die Prüfarzte waren nicht verblindet gegenüber der zugewiesenen Intervention. (Roche 2015a, AWG B; Roche 2011, AWG B; Roche 2015b, AWG B; Roche 2019, AWG B)

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse von OS für die Gesamtpopulation (FL) folgte dem ITT-Prinzip mit einer adäquaten Zensurierung der noch lebenden Patienten zum letzten Beobachtungszeitpunkt. (Roche 2015b, AWG B) Ein Wechsel zwischen beiden Therapiearmen war zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts nicht erlaubt. Mit Protokolländerung Nummer 10 war der Wechsel für Patienten des Benda-Arms in den G-Benda-Arm erlaubt. Da der zweite Datenschnitt nach Protokolländerung 10 erfolgte, war ein Wechsel zu diesem Zeitpunkt möglich gewesen. Aufgrund der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist dennoch nicht von einer Verzerrung auszugehen.

**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 2011, AWG B) Die Ergebnisse des Datenschnitts vom 30.11.2018 stellten durch die längere Beobachtungsdauer belastbarere Daten in Form der besten verfügbaren Evidenz dar.

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ein Wechsel zwischen beiden Therapiearmen war zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts nicht erlaubt. Mit Protokolländerung Nummer 10 war der Wechsel für Patienten des Benda Arms in den G Benda-Arm erlaubt. Da der zweite Datenschnitt nach Protokolländerung 10 erfolgte, war ein Wechsel zu diesem Zeitpunkt möglich gewesen. Es gab keine weiteren Anhaltspunkte für sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen geführt haben könnten. (Roche 2015a, AWG B; Roche 2011, AWG B; Roche 2015b, AWG B; Roche 2019, AWG B)

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine verzerrungsrelevanten Punkte identifiziert werden, daher wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. (Roche 2015a, AWG B; Roche 2011, AWG B; Roche 2015b, AWG B; Roche 2019, AWG B).

### 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 2015a, AWG B; Roche 2011, AWG B; Roche 2015b, AWG B)

#### 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 folgte für die Gesamtpopulation (FL) dem ITT-Prinzip mit einer adäquaten Zensierung der Patienten ohne PFS-Ereignis. (Roche 2015b, AWG B)

#### 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 2015a, AWG B; Roche 2011, AWG B; Roche 2015b, AWG B)

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ein Wechsel zwischen beiden Therapiearmen war zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts nicht erlaubt. Mit Protokolländerung Nummer 10 war der Wechsel für Patienten des Benda Arms in den G Benda-Arm erlaubt. Da der zweite Datenschnitt nach Protokolländerung 10 erfolgte, war ein Wechsel zu diesem Zeitpunkt möglich gewesen. Weiter wurde der Endpunkt PFS 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 Prüfarzte bewertet. (Roche 2015a, AWG B; Roche 2011, AWG B; Roche 2015b, AWG B)

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine verzerrungsrelevanten Punkte identifiziert werden, daher wurde das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. (Roche 2015a, AWG B; Roche 2011, AWG B; Roche 2015b, AWG B)

**Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)****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. des Gesundheitszustandes (EQ-5D-VAS) vor. (Roche 2015a, AWG B; Roche 2011, AWG B; Roche 2015b, AWG B)

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. (Roche 2015b, AWG B)

**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 2015a, AWG B; Roche 2011, AWG B; Roche 2015b, AWG B)

**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 2015a, AWG B; Roche 2011, AWG B; Roche 2015b, AWG B)

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns und der Erhebung durch den Patienten konnte eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt wurde daher das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft. (Roche 2015a, AWG B; Roche 2011, AWG B; Roche 2015b, AWG B)

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym)****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 (FACT-Lym) vor. (Roche 2015a, AWG B; Roche 2011, AWG B; Roche 2015b, AWG B)

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. (Roche 2015b, AWG B)

**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 folgen den im statistischen Analyseplan präspezifizierten Analysen. (Roche 2015a, AWG B; Roche 2011, AWG B; Roche 2015b, AWG B)

**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 geführt haben könnten. (Roche 2015a, AWG B; Roche 2011, AWG B; Roche 2015b, AWG B)

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns und der Erhebung durch den Patienten konnte eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft. (Roche 2015a, AWG B; Roche 2011, AWG B; Roche 2015b, AWG B)

**Endpunkt: Verträglichkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Sowohl Patienten als auch Prüfarzte waren nicht verblindet gegenüber der erhaltenen Intervention. (Roche 2015a, AWG B; Roche 2011, AWG B; Roche 2015b, AWG B; Roche 2019, AWG B) Eine Beeinflussung der Studienergebnisse zur Verträglichkeit durch die 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 definiert nach CTCAE und SUE existieren klar definierte Kriterien, die eine objektive Bewertung dieser UE ermöglichen. Daher wird davon ausgegangen, dass das offene Design weder zu einer Verzerrung führt, noch dass sich die Ergebnisse in ihrer Ausrichtung ändern.

**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 auf Basis der Patienten mit mindestens einer Studienmedikationsgabe gemäß dem „as treated“-Prinzip (mit daraus resultierender Safety-Population) und wurde adäquat umgesetzt.

(Roche 2015b, AWG B; Roche 2019, AWG B)

### 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 2015a, AWG B; Roche 2011, AWG B; Roche 2015b, AWG B)

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Folgende Aspekte könnten zu einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten des G-Benda-Arms in der gesamten Studienphase beigetragen haben, da weniger Daten zu UE im Benda-Arm in der gesamten Studienphase erfasst wurden (Underreporting):

- Unterschiedliche Behandlungsdauer zwischen den beiden Studienarmen (Benda: sechs Monate, entsprechend sechs Zyklen Induktionstherapie mit Benda; G-Benda: 2,5 Jahre (30 Monate), entsprechend sechs Zyklen Induktionstherapie mit G-Benda gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie für Patienten mit Ansprechen auf die Induktion für bis zu zwei Jahre)
- Bis Version 8 des Studienprotokolls (Oktober 2013) keine systematische Erfassung von UE im Anschluss an die Induktionstherapie im Benda-Arm (150 Patienten mit Dokumentation bis Tag 28 nach Induktionstherapie; 18 Patienten mit Dokumentation im Follow-up)

(Roche 2015a, AWG B; Roche 2011, AWG B; Roche 2015b, AWG B; Roche 2019, AWG B)

### 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 2015a, AWG B; Roche 2011, AWG B; Roche 2015b, AWG B; Roche 2019, AWG B)

### **Anhang 4-G: Statistische Analysen**

Der Anhang 4-G befindet sich in einem separaten Dokument.