

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Obinutuzumab (Gazyvaro®)*

Roche Pharma AG

**Modul 4C**

*Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem  
follikulärem Lymphom (FL), außer Grad 3B*

Medizinischer Nutzen und medizini-  
scher Zusatznutzen, Patientengruppen  
mit therapeutisch bedeutsamem Zu-  
satznutzen

# 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>14</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	20
4.2.1 Fragestellung.....	20
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	22
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	25
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	25
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	25
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	26
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	27
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	28
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	29
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	31
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	31
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	32
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	39
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	40
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	41
4.2.5.5 Indirekte Vergleiche.....	49
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	51
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	51
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	53
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.....	75
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	76
4.3.1.3.1 Endpunkte für die Patientenpopulation mit follikulärem Lymphom – RCT.....	76
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT.....	79

4.3.1.3.1.2	Progressionsfreies Überleben (PFS) (Bewertung durch IRC) – RCT .....	86
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym) – RCT .....	92
4.3.1.3.1.4	Verträglichkeit – RCT .....	97
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT .....	109
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	120
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	121
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	121
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	121
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	121
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	122
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	122
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	124
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT .....	124
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	124
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	124
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	125
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	126
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	126
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	127
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	127
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	127
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	127
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	128
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	128
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	128
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	129
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....	129
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	130
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	130
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....	133
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	138
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	139
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	139
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	139
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	139
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	139
4.6	Referenzliste .....	141
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>147</b>

<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>	<b>151</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>153</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>154</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>204</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>220</b>
<b>Anhang 4-G : Statistische Analysen .....</b>	<b>229</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Obinutuzumab.....	23
Tabelle 4-2: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in GALLIUM in den Kategorien gesamt, < zehn Patienten in allen Armen bzw. ≥ zehn Patienten in allen Armen.....	45
Tabelle 4-3: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests.....	48
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
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 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-11: Dosierungsschema R-CHOP (21-Tage-Zyklen).....	61
Tabelle 4-12: Dosierungsschema R-CVP (21-Tage-Zyklen).....	62
Tabelle 4-13: Dosierungsschema R-Benda (28-Tage-Zyklen).....	62
Tabelle 4-14: Dosierungsschema G-CHOP (21-Tage-Zyklen).....	62
Tabelle 4-15: Dosierungsschema G-CVP (21-Tage-Zyklen).....	63
Tabelle 4-16: Dosierungsschema G-Benda (28-Tage-Zyklen).....	63
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation (demografische Patientencharakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit FL (Datenschnitt 31.01.2016).....	64
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulation (krankheitsspezifische Patientencharakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit FL (Datenschnitt 31.01.2016).....	65
Tabelle 4-19: Datenschnitte und Wertigkeit der Analysen in GALLIUM.....	71
Tabelle 4-20: Anteil Patienten mit FL in GALLIUM.....	72
Tabelle 4-21: Anteil FL-Patienten in GALLIUM zu den Beobachtungszeitpunkten.....	73
Tabelle 4-22: Mittlere und mediane Behandlungsdauer der FL-Patienten in GALLIUM.....	73
Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	76
Tabelle 4-25: Operationalisierung von OS.....	79
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
Tabelle 4-27: Ergebnisse für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
Tabelle 4-28: Anteil der Patienten mit frühem Progress zum Datenschnitt 10.09.2016 (Einteilung der Patienten mit frühem Progress nach PFS IRC zum Datenschnitt 10.09.2016) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-29: Landmark-OS-Analyse zum Datenschnitt 03.03.2017, Start ab 2 Jahre (Einteilung der Patienten mit frühem Progress nach PFS IRC zum Datenschnitt 10.09.2016).....	83
Tabelle 4-30: Operationalisierung von PFS (Bewertung durch IRC) .....	86
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS (Bewertung durch IRC) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	88
Tabelle 4-32: Ergebnisse für PFS (Bewertung durch IRC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	89
Tabelle 4-33: Anteil der Patienten mit frühem Progress zum Datenschnitt 10.09.2016 (Einteilung der Patienten mit frühem Progress nach PFS IRC zum Datenschnitt 10.09.2016).....	91
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym) .....	92
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	93
Tabelle 4-36: Anteil der Patienten mit Bewertung zu den angegebenen Zeitpunkten (Datenschnitt 31.01.2016) .....	94
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-Lym) um die jeweilige MID aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.01.2016) .....	95
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-Lym) um die jeweilige MID aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.01.2016) .....	96
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Verträglichkeit .....	97
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	99
Tabelle 4-41: Ergebnisse für generelle Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 03.03.2017).....	101
Tabelle 4-42: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	111
Tabelle 4-43: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für GALLIUM und Geschlecht, Alter, geografische Region, Ethnische Zugehörigkeit, FLIPI, ECOG PS, Katz ADL und Katz IADL.....	113

Tabelle 4-44: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für GALLIUM und Ann-Arbor-Stadium, Histologiegrad (follikulär), Fcγ-Rezeptor Status IIa, Fcγ-Rezeptor Status IIIa, Fcγ-Rezeptor Status IIb/c, Zeit von initialer, FL-Diagnose bis Randomisierung und Chemotherapie .....	115
Tabelle 4-45: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau .....	118
Tabelle 4-46 Übersicht der für Nutzenbewertung berücksichtigten Studien .....	120
Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	122
Tabelle 4-48: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	122
Tabelle 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	123
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	123
Tabelle 4-51: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	123
Tabelle 4-52: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	125
Tabelle 4-53: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	126
Tabelle 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	126
Tabelle 4-55: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	126
Tabelle 4-56: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	128
Tabelle 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	129
Tabelle 4-58: Zusammenfassung der Ergebnisse für GALLIUM.....	133
Tabelle 4-59: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	138
Tabelle 4-60: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase .....	148
Tabelle 4-61: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline .....	149
Tabelle 4-62: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Register of Controlled Trials.....	150
Tabelle 4-63: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ClinicalTrials.gov .....	151
Tabelle 4-64: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU Clinical Trials Register .....	152
Tabelle 4-65: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in International Clinical Trials Registry Platform (WHO) .....	152
Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GALLIUM.....	205
Tabelle 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GALLIUM .....	221

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	54
Abbildung 2: GALLIUM Studiendesign.....	67
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS (Datenschnitt 31.01.2016).....	81
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS (Datenschnitt 03.03.2017).....	81
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Landmark-OS-Analyse (Datenschnitt 03.03.2017), Start ab 2 Jahre (Einteilung der Patienten mit frühem Progress nach PFS IRC zum Datenschnitt 10.09.2016).....	84
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS (Bewertung durch IRC) (Datenschnitt 31.01.2016).....	90

**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
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (Nationale Agentur für die Sicherheit von Arzneimitteln und Gesundheitsprodukten)
aPTT	Activated partial thromboplastin time (aktivierte partielle Thromboplastinzeit)
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
Benda	Bendamustin
BMI	Body-Mass-Index
BMJ	British Medical Journal
bzgl.	Bezüglich
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CD20	B-Lymphocytenantigen CD20
Chemo	Chemotherapie
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (oder Prednisolon/Methylprednisolon)
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
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison (oder Prednisolon/Methylprednisolon)
d. h./d.h.	Das heißt
DFS	Disease-free survival (krankheitsfreies Überleben)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
et al.	Und weitere
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register
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
FC	Fludarabin und Cyclophosphamid
Fcy	Kristallisierbares Fragment $\gamma$
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FDG-PET	$^{18}\text{F}$ -Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomografie
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (Internationaler prognostischer Index für follikuläre Lymphome)
FU	Follow-up
FWB	Functional well-being (funktionelles Wohlbefinden)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-Benda	Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie
G-Chemo	Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-CHOP	Obinutuzumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (oder Prednisolon/Methylprednisolon) als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor)
G-CVP	Obinutuzumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison (oder Prednisolon/Methylprednisolon) als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie
HBcAb	Hepatitis B-Core-Antikörper
HBs-Ab	Hepatitis B surface antibody (Hepatitis B-Oberflächen-Antikörper)
HBsAg	Hepatitis B surface antigen (Hepatitis B-Oberflächen-Antigen)
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV-RNS	Hepatitis C-VirusRibonukleinsäure
HIV	Humaner Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HTLV	Humanes T Zell-lymphotrope Virus Typ 1
i. d. R.	In der Regel
i.v.	Intravenös
IADL	Instrumental activities of daily living
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
INR	International normalized ratio
INV	Prüfarzt (Investigator)
IPI	Internationaler Prognose Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent review committee (unabhängiges Bewertungsgremium)
IRR	Infusion-related reaction
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive voice response systems (interaktives Sprachantwort-System)
IxRS	Interactive voice or web-based response system (zentrales elektronisches Randomisierungssystem)
KI	Konfidenzintervall

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
LDH	Laktatdehydrogenase
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
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)
MRD	Minimal residual disease (minimale Resterkrankung)
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTX	Methotrexat
MUGA	Multigated acquisition
MZL	Marginalzonen-Lymphom
N	Anzahl der Patienten
n. a.	Nicht ausgewertet
n.d.	Subgruppenanalyse nicht durchgeführt/nicht durchführbar
n. e.	Nicht erreicht
n.i.	Nicht interpretierbar
NALT	Neue Anti-Lymphom-Therapie
NCCN	National Comprehensive Cancer Networks
NCI-CTCAE	National Cancer Institute–Common Terminology Criteria for Adverse Events
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NYHA	The New York Heart Association
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
p. o.	Per os (Orale Gabe)
PCR	Polymerase chain reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PD	Progressive disease (Krankheitsprogression)
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomografie-Computertomographie
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PR	Partial response (partiellles Ansprechen)
PRO	Patient reported outcomes

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PT	Preferred Term
PTT	Partial thromboplastin time (Partielle Thromboplastinzeit)
PWB	Physical well-being (körperliches Wohlbefinden)
R-Benda	Rituximab in Kombination mit Bendamustin als Induktionstherapie, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie
R-Chemo	Rituximab in Kombination mit Chemotherapie als Induktionstherapie, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie
R-CHOP	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (oder Prednisolon/Methylprednisolon) als Induktionstherapie, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie
RCR	Roche Clinical Repository
RCT	Randomized Controlled Trial
R-CVP	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison (oder Prednisolon/Methylprednisolon) als Induktionstherapie, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
rRR	Reversiertes relatives Risiko
SAP	Statistical analysis plan (statistischer Analyseplan)
SD	Stable disease (Stabile Erkrankung)
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries (Standardisierte MedDRA-Abfragen)
SOC	System organ class
SPD	Sum of the product of the diameters (Summe der Produkte der Durchmesser)
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
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time to event
TTNLT	Time to next anti-lymphoma treatment (Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie)
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper limit of normal (oberer Normwert)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
U.S.	United States (Vereinigte Staaten)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
v. a.	Vor allem
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
WHO-ICTRP	World Health Organization's International Clinical Trials Registry Platform
z. B./z.B.	Zum Beispiel
ZA	Zwischenauswertung
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

„Obinutuzumab (Gazyvaro®) in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Therapieansprechen wird angewendet bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem folliculären Lymphom (FL)“ (1).

Die Zulassung für dieses Anwendungsgebiet wurde bereits am 18.09.2017 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 Chemotherapie gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Therapieansprechen (G-Chemo) 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 Chemotherapie als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie (G-Chemo) im zugelassenen Anwendungsgebiet im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Rituximab in Kombination mit Chemotherapie als Induktionstherapie, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie (R-Chemo) 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 bibliografische Literaturrecherche erfolgte systematisch am 16.02.2021. Sie wurde in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica dataBASE (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials über die Plattform Ovid durchgeführt.

Die systematische Suche in Studienregistern erfolgte am 16.02.2021. Durchsucht wurden die Studienregister [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) und International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal).

Für die über die 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 (AMIS) durchgeführt.

Identifiziert wurde die Zulassungsstudie GALLIUM (BO21223).

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Zur Identifizierung von geeigneten Studien für die Beantwortung der Fragestellung wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Diese umfassen Patientenpopulation, Intervention, Vergleichsintervention, Endpunkte, Studiendauer, Studientyp, Publikationstyp sowie Sprache. Eine detaillierte Beschreibung der verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien ist in Abschnitt 4.2.2 (siehe Tabelle 4-1) dargestellt.

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

Die Kriterien zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise folgen den Vorgaben der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) (2). Die Bewertung erfolgte auf Basis der zur Verfügung stehenden Studienberichte zu GALLIUM, ergänzt durch für die Nutzenbewertung notwendige Zusatzanalysen.

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.

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

**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Der Zusatznutzen von G-Chemo im Vergleich zu R-Chemo wird auf Basis der randomisierten, multizentrischen, offenen, aktiv kontrollierten Phase III-Studie GALLIUM (BO21223) anhand der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt und bewertet.

In die Studie wurden nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem FL oder Marginalzonen-Lymphom (MZL) eingeschlossen, die einer Therapie bedurften. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich gemäß Anwendungsgebiet auf Patienten mit FL.

Da nicht von einer relevanten Verzerrung auf Studienebene auszugehen ist, wird das Verzerrungspotenzial von GALLIUM als niedrig eingestuft.

***Mortalität******Gesamtüberleben (OS)***

Für OS zeigt sich ein Trend zur Überlegenheit von G-Chemo im Vergleich zu R-Chemo. G-Chemo reduziert das Sterberisiko um 16 % (Hazard Ratio (HR) 0,84; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,57; 1,23];  $p=0,3675$ ). Das mediane OS wurde zum aktuellen Datenschnitt in keinem der beiden Studienarme erreicht.

### *OS bei frühem vs. spätem Progress*

Etwa ein Fünftel der Patienten mit FL erleidet gemäß Casulo et al. innerhalb von zwei Jahren nach Diagnose einen frühen Progress und hat dadurch eine signifikant reduzierte Lebenserwartung (3). Diese Hochrisikogruppe ist nicht vor Beginn der Erstlinienbehandlung identifizierbar. Die S3-Leitlinie und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO)-Leitlinie bestätigen den Zusammenhang zwischen frühem Progress und schlechter Prognose (4, 5). Damit untermauern sie die Relevanz, den Anteil der Hochrisikogruppe durch Verhinderung eines frühen Progresses und damit den Anteil der Patienten mit schlechter Prognose zu reduzieren.

Eine Landmark-Analyse mit Start ab 24 Monaten zeigt, dass die Lebenserwartung von Patienten der Hochrisikogruppe in GALLIUM signifikant vermindert ist (HR (früher Progress vs. später Progress) 10,65; 95 %-KI [5,34; 31,24];  $p < 0,0001$ ). Dies entspricht einem 10-fach erhöhten Risiko für Patienten mit frühem Progress im Vergleich zu Patienten mit spätem Progress deutlich früher zu versterben. Die Mortalität von Patienten mit frühem Progress liegt zum aktuellen Datenschnitt bei 39,5 %. Diese Ergebnisse stützen die Untersuchung von Casulo et al. (3).

### ***Morbidität***

*Progressionsfreies Überleben (PFS) (Bewertung durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC, Independent review committee))*

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat den Endpunkt PFS in der Indikation indolentes Non-Hodgkin-Lymphom (iNHL) bereits in anderen Verfahren in der Bewertung berücksichtigt (6, 7).

G-Chemo vermindert im Vergleich zu R-Chemo das Risiko für ein PFS-Ereignis (Bewertung durch IRC) signifikant um 29 % (HR 0,71; 95 %-KI [0,54; 0,93],  $p = 0,0138$ ).

*Patienten mit frühem Progress (Bewertung durch IRC)*

G-Chemo reduziert bedeutsam die Rate der Hochrisikopatienten mit frühem Progress im Vergleich zu R-Chemo statistisch signifikant um 40,85 % (95 %-KI [14,8; 58,9];  $p = 0,0041$ ).

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma [FACT-Lym])*

Die Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Anwendung von validierten und akzeptierten Schwellenwerten (MID, Minimally important difference) für die Skalen Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale (FACT-LymS) und Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) zeigen in der Gesamtschau keine signifikanten Unterschiede zwischen G-Chemo und R-Chemo.

### **Verträglichkeit**

In den Kategorien der generellen Verträglichkeit bestehen keine Unterschiede zwischen G-Chemo und R-Chemo in den Endpunkten Behandlungsabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) sowie UE Grad 3 und UE Grad 5. Im G-Chemo-Arm treten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) im Vergleich zu R-Chemo signifikant häufiger auf. Diese waren jedoch zum Zeitpunkt des Datenschnitts meist reversibel oder abklingend (G-Chemo 90,4 % vs. R-Chemo 89,3 %). Die häufigeren Zytopenien (Neutropenie und Thrombozytopenie) sind Hauptursache des signifikant vermehrten Auftretens von UE Grad 4 im G-Chemo-Arm.

Wird die spezifische Verträglichkeit betrachtet, fällt auf, dass unter G-Chemo eine Häufung insbesondere von UE auftritt, die in engem Zusammenhang mit der gesteigerten Wirksamkeit und dem stärker aktivierten Immunsystem im Vergleich zu R-Chemo stehen. Hier sind *infusionsbedingte Reaktionen (IRR, Infusion-related reaction)* sowie kurzfristige Effekte, wie *Fieber* und *Schüttelfrost* zu nennen. Die *IRR* treten gehäuft im ersten Zyklus auf und sind erwartete sowie beherrschbare Ereignisse. *Schwerwiegende IRR* waren sämtlich reversibel.

Kein Unterschied besteht bei *schwerwiegenden Neutropenien*. Während im G-Chemo Arm mehr *febrile Neutropenien* festgestellt wurden, besteht kein Unterschied hinsichtlich der als schwerwiegend und lebensbedrohlich eingestuften *febrilen Neutropenien*. Die unter G-Chemo häufiger auftretenden *Infektionen* sind vorwiegend von leichtem oder moderatem Schweregrad und es besteht kein Unterschied bezüglich *schwerwiegender Infektionen*.

*Kardiale Ereignisse* im G-Chemo-Arm überwiegen aufgrund Grad 1 und Grad 2 UE, welche nicht schwerwiegend und, ebenso wie alle Grad 3 und Grad 4 UE, nahezu vollständig reversibel waren. Es handelt sich v. a. um *Palpitationen* und *Tachykardien*. Die Inzidenz von lebensbedrohlichen und tödlichen (Grad 4 und 5) *kardialen UE* war in beiden Armen gleich.

### **Subgruppenanalysen**

Im Rahmen der Subgruppenanalysen wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

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

#### **Mortalität**

Die noch nicht abschließend bewertbaren Ergebnisse für OS in der FL-Gesamtpopulation entsprechen einem **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von G-Chemo gegenüber R-Chemo. Der Zusammenhang von frühem Progress und deutlich erhöhtem Risiko zu versterben und die signifikante Reduktion des Anteils an Patienten mit frühem Progress durch G-Chemo entsprechen einem **beträchtlichen Zusatznutzen** von G-Chemo gegenüber R-Chemo.

#### **Morbidität**

G-Chemo reduziert im Vergleich zu R-Chemo signifikant das Risiko für ein PFS-Ereignis. Durch die Behandlung mit G-Chemo wird nicht nur die Zeit bis zum Progress in der FL-Population verlängert, sondern insbesondere der Anteil der Hochrisikopatienten statistisch signifi-

kant vermindert. Diese Patienten sind vor Beginn der Erstlinienbehandlung nicht identifizierbar. Durch die Verhinderung eines frühen Progresses wird eine unmittelbar belastende Folgetherapie vermieden. Zudem erhalten die Patienten die Option auf ein verlängertes OS. In der Kategorie Morbidität entspricht dies einem **beträchtlichen Zusatznutzen**.

### ***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-Chemo zeigt bei überlegener Wirksamkeit gegenüber R-Chemo keine Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und erhält diese auf hohem Niveau. Dies entspricht **keinem Zusatznutzen**.

### ***Verträglichkeit***

Die in GALLIUM beobachteten UE bestätigen das bekannte Sicherheitsprofil von Obinutuzumab. Neue Signale traten nicht auf. Es besteht eine Disparität zwischen beiden Behandlungsarmen in GALLIUM in Bezug auf die Inzidenz bestimmter UE. Für diese UE besteht ein Zusammenhang zu verbesserter Wirksamkeit und Aktivierung des Immunsystems durch G-Chemo. Dies hatte keine negativen Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Vergleichbarkeit der Therapien hinsichtlich der Verträglichkeit wird dadurch gestützt, dass es keinen Unterschied in der Rate an Therapieabbrüchen und Todesfällen aufgrund von UE gibt.

### ***Zusammenfassung***

Für OS besteht für G-Chemo ein positiver Trend im Vergleich zu R-Chemo. GALLIUM bestätigt den Zusammenhang zwischen frühem Progress und OS. Der patientenrelevante Vorteil von G-Chemo besteht insbesondere in der signifikanten Reduktion des Anteils an Hochrisikopatienten. Damit gibt Obinutuzumab diesen Patienten die Option auf ein verlängertes OS. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bleibt bei höherer Wirksamkeit und den damit verbundenen UE auf hohem Niveau erhalten.

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

Alle Patienten der Zielpopulation profitieren gleichermaßen von G-Chemo. Die Ergebnisse entsprechen dem deutschen Versorgungskontext sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien.

Der Stellenwert von Obinutuzumab in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen FL wird durch die aktuelle S3-Leitlinie, die DGHO-Leitlinie sowie die National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie bestätigt (4, 5, 8).

## 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 Chemotherapie, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Therapieansprechen wird angewendet bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem FL“ (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-Chemo im zugelassenen Anwendungsgebiet im Vergleich zur ZVT unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit?

Die Fragestellung wird anhand der Zulassungsstudie GALLIUM (BO21223) diskutiert und wie folgt konkretisiert (9, 10):

#### **Patientenpopulation**

Gemäß der Zulassung von Obinutuzumab umfasst die für die Fragestellung betrachtete Zielpopulation Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem FL (1).

## Intervention

Die zu bewertende Intervention ist G-Chemo<sup>1</sup> (CHOP, CVP oder Benda) zur Induktionstherapie, gefolgt von einer Erhaltungsphase mit Obinutuzumab gemäß den Angaben der Fachinformation. Obinutuzumab ist ein humanisierter, monoklonaler Typ-II-anti-B-Lymphocytenantigen (CD20)-Antikörper, der als Teil einer Chemoimmun-therapie gegeben wird (1).

## Vergleichstherapie

Als Vergleichstherapie wird Rituximab, ein chimärer, monoklonaler Typ-I-anti-CD20-Antikörper, in Kombination mit einer Chemotherapie (CHOP, CVP oder Benda) zur Induktionstherapie, gefolgt von einer Erhaltungsphase mit Rituximab herangezogen (R-Chemo) (siehe Modul 3 Abschnitt 1).

## Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß § 2 Abs. 3 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)

### *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.

---

<sup>1</sup>CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (oder Prednisolon/Methylprednisolon); CVP: Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison/Prednisolon/Methylprednisolon; Benda: Bendamustin

#### 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 nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem FL, außer Grad 3B	A1	Abweichende Patientenpopulation	Die Patientenpopulation entspricht der Zulassung von Obinutuzumab (1)
Prüfintervention	E2	<p><i>Induktionstherapie:</i></p> <p>Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•6 Zyklen von jeweils 28 Tagen Dauer in Kombination mit Benda oder</li> <li>•6 Zyklen von jeweils 21 Tagen Dauer in Kombination mit CHOP, gefolgt von 2 weiteren Zyklen mit Obinutuzumab allein, oder</li> <li>•8 Zyklen von jeweils 21 Tagen Dauer in Kombination mit CVP</li> </ul> <p>Jeweils 1.000 mg Obinutuzumab in Zyklus 1 an Tag 1, 8 und Tag 15, in den Folgezyklen 2 - 6 bzw. 2 - 8 1.000 mg Obinutuzumab an Tag 1</p> <p><i>Erhaltungstherapie:</i></p> <p>Patienten, die auf eine Induktionstherapie mit G-Chemo (CHOP, CVP oder Benda) vollständig oder partiell ansprechen: Obinutuzumab 1.000 mg als Einzelsubstanz einmal alle zwei Monate über einen Zeitraum von zwei Jahren oder bis zur Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt).</p>	A2	Abweichende Intervention Abweichende Dosierung Abweichende Formulierung Abweichende Kombination Obinutuzumab Monotherapie	Intervention einschließlich Dosierung gemäß Fachinformation von Obinutuzumab (1)
Vergleichsintervention	E3	R-CHOP R-CVP R-Benda	A3	Abweichende Vergleichstherapie	Die ZVT wurde vom G-BA festgelegt
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

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien		Begründung
Studiendauer	E5	Keine Einschränkung	A5	Keine Einschränkung	Es werden keine Einschränkungen bzgl. der Studiendauer vorgenommen, da es sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien handelt.
Studientyp	E6	RCT Meta-Analysen von RCT Systematische Übersichtsarbeiten zu RCT	A6	Studien ungeeigneter Evidenzklasse oder unvollständige Studien; Fallserien, tierexperimentelle Studien 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
<p>Benda: Bendamustin; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (oder Prednisolon/Methylprednisolon); CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison/Prednisolon/Methylprednisolon; FL: Follikuläres Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; G-Chemo: Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie; OS: Gesamtüberleben; R-Benda: Rituximab in Kombination mit Bendamustin; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (oder Prednisolon/Methylprednisolon) ; R-CVP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison/Prednisolon/Methylprednisolon; RCT: Randomisierte kontrollierte klinische Studie; VerFO: Verfahrensordnung; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>					

### 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 4.3.2, 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. CI-NAHL, 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 bestehen jeweils aus den drei Blöcken Intervention, Indikation und Studientyp. Zur Eingrenzung auf den Studientyp „randomisierte kontrollierte Studien“ wurde der validierte Filter nach Wong verwendet (12). In der Cochrane-Datenbank wurden nur die beiden Blöcke Intervention und Indikation miteinander verknüpft, eine Einschränkung auf den Studientyp wurde nicht vorgenommen. Weitere Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Detaillierte Angaben zu Suchstrategien, Rechercheverlauf und verwendeten Suchbegriffen finden sich im Anhang 4-A.

Da direkt vergleichende Studien gegen die ZVT vorliegen, 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.org),

Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

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

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

#### **4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA**

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>2</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 15.03.2021. 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, GALLIUM, NCT01332968 und BO21223.

#### **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>2</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, in Analogie 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 zur Zulassungsstudie, ergänzt durch für die Nutzenbewertung notwendige Zusatzanalysen.

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

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

#### **A. Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**

- Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung von Patienten und behandelnden Personen
- Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials hatte keinen Einfluss auf den Einschluss einer Studie in die Nutzenbewertung. Selbst potenziell hoch verzerrte Studien wurden nicht ausgeschlossen.

**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 4.3.2, 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>3</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>4</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>5</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.*

---

<sup>3</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>4</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>5</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.

Design und Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Zulassungsstudie GALLIUM werden anhand des CONSORT-Statements (Item 2b bis 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt. Die Erstellung des CONSORT-Statements basiert auf den Studienunterlagen von GALLIUM (9, 10).

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 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 GALLIUM werden folgende zu Studienbeginn erhobene Patientencharakteristika dargestellt:

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

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

- Ethnische Zugehörigkeit

### ***Krankheitsspezifische Patientencharakteristika***

- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)
- Ann-Arbor-Stadium bei Diagnose
- Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)
- Knochenmarkbefall
- Extranodaler Befall
- Zeit von initialer FL-Diagnose bis Randomisierung
- Bulky Disease ( $\geq 7$  cm)
- Chemotherapie-Regime

Weitere demografische und krankheitsspezifische Patientencharakteristika sowie weitere/andere Kategorisierungen können dem Studienbericht entnommen werden (9, 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 ein Patient fühlt, ob er seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann und ob er überlebt (13). 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 GALLIUM werden als patientenrelevant eingestuft:

- Mortalität
  - OS
- Morbidität (Beschwerden und Komplikationen)
  - PFS (Bewertung durch IRC)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym)
- Verträglichkeit
  - UE

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben (OS)***

#### Operationalisierung:

In GALLIUM ist 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 sind, werden zum letzten Zeitpunkt, an dem sie vom Prüfarzt als lebend ermittelt werden, zensiert (10).

#### Patientenrelevanz:

Gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ist eine Verlängerung des Überlebens ein herausragendes Therapieziel in der Behandlung onkologischer Erkrankungen und per Definition patientenrelevant (13). Zudem empfehlen sowohl das Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use) der EMA, als auch die US-amerikanische Zulassungsbehörde U.S. Food and Drug Administration (FDA) die Erhebung von OS als Wirksamkeitsendpunkt in onkologischen Studien (14, 15).

#### Validität:

OS gilt für den Nachweis des klinischen Nutzens als „Goldstandard“. Das Ereignis (Tod des Patienten) ist eindeutig feststellbar und nicht subjektiv interpretierbar (16, 17). Die Validität von OS ist somit durch die eindeutige und objektive Definition gegeben.

## **Morbidität**

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

#### Operationalisierung:

PFS ist der primäre Endpunkt in GALLIUM und 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 wird 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 eintritt, werden zum Zeitpunkt der letzten gültigen Remissionsbeurteilung (stabile Erkrankung [SD, Stable disease], partielles Ansprechen [PR, Partial response], vollständiges Ansprechen [CR, Complete response]) 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 zur Zeit von der Randomisierung bis Progression/Rezidiv und zur Zeit bis zum Tod jedweder Ursache dargestellt.

Patientenrelevanz:

Kommt es zu einer Tumorprogression oder zu einem Rezidiv, hat dies für den betroffenen Patienten schwerwiegende Konsequenzen. Dazu gehören eine Verschlechterung des Gesundheitszustands, eine erhöhte psychische Belastung, die sich als Progredienzangst (reaktive und bewusst wahrgenommene Furcht vor dem weiteren Fortschreiten der Erkrankung) zeigen kann, sowie die Konsequenzen, die mit einer Folgetherapie assoziiert sind (18–21). Folglich ist die Lebensqualität eingeschränkt. Eine Verzögerung der mit dieser Progression verbundenen Konsequenzen stellt für 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 TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind“ für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt (6). 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 (6). Die Operationalisierung von PFS in GALLIUM ist vergleichbar mit der Operationalisierung in der Studie, die der Nutzenbewertung von Idelalisib zugrunde lag (7, 10).

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

Validität:

In GALLIUM stellt PFS aufgrund der Bewertung durch das verblindete IRC ein objektives Maß dar. Des Weiteren fließen Daten zum Überleben mit ein, die frei von subjektiven Einschätzungen sind. Dadurch ist zentrenübergreifend eine vergleichbare Messung von Behandlungseffekten gegeben. Der Endpunkt PFS (Bewertung durch IRC) unterliegt somit keiner subjektiven Interpretation und wird als valide erachtet.

*Patienten mit frühem Progress (Bewertung durch IRC)*

Etwa ein Fünftel der Patienten mit FL erleidet gemäß Casulo et al. innerhalb von zwei Jahren nach Diagnose einen frühen Progress und hat dadurch eine signifikant reduzierte Lebenserwartung (3). Diese Hochrisikogruppe ist jedoch nicht vor Beginn der Erstlinienbehandlung identifizierbar. Die S3-Leitlinie und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO)-Leitlinie bestätigen den Zusammenhang zwischen frühem Progress und schlechterer Prognose (4, 5). Damit untermauern sie die Relevanz, den Anteil der Hochrisikogruppe zu reduzieren und entsprechend auch den Anteil der Patienten mit einer schlechten Prognose.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kam in GALLIUM 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 (körperliches [PWB], soziales/familiäres [SWB], emotionales [EWB] und funktionelles [FWB] Wohlbefinden<sup>6</sup>), und der Subskala FACT-LymS, die anhand von 15 Items Lymphom-spezifische Aspekte misst (22).

#### Patientenrelevanz:

Per Definition gilt die gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevant. Sie wird in GALLIUM anhand des FACT-Lym adäquat operationalisiert und ist entsprechend § 2 Abs. 3 AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten (11, 13).

#### 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 (22). Der FACT ist standardisiert, validiert und zusammen mit den Fragebogen der Europäischen Organisation für Krebsforschung und -behandlung (EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer) am weitesten verbreitet (23). Die in GALLIUM gewählten Schwellenwerte von fünf (FACT-LymS) bzw. sechs Punkten (FACT-G) zur Abbildung der FACT-Lym-Responder sind in der Literatur etabliert (22, 24). Daher werden sowohl das 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-Chemo in Vergleich mit R-Chemo abbilden. Die Darstellung allgemeiner, patientenrelevanter und therapeutisch bedeutsamer UE erlaubt eine möglichst umfassende Charakterisierung des Endpunkts Verträglichkeit.

#### Operationalisierung:

Die generelle Verträglichkeit beschreibt mehrere UE-Kategorien, durch die eine quantitative Einordnung des Verträglichkeitsprofils von G-Chemo im Vergleich mit R-Chemo ermöglicht wird. Analysen, die ein qualitatives Bild der im Studienverlauf aufgetretenen UE-Terme liefern, beschreiben die spezifische Verträglichkeit. Die Operationalisierung der UE-Analysen zur generellen Verträglichkeit sowie zur spezifischen Verträglichkeit ist in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 detailliert aufgeführt (siehe Tabelle 4-39).

---

<sup>6</sup>PWB: Physical well-being, SWB: Social/family well-being, EWB: Emotional well-being, FWB: Functional well-being

### 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 wird mit Hilfe von internationalen Standards gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) bzw. Roche „International nonproprietary name of pharmaceutical substances (INN) Drug Terms and Procedures Dictionary for medications and treatments“ kodiert. Die Schwere der UE wird in National Cancer Institute–Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)-Graden (Version 4.0) eingestuft. Alle UE und alle SUE werden eine entsprechende Zeit nach Beendigung der Studienmedikation bzw. nach Therapieabbruch nachbeobachtet (Details zur Nachbeobachtungszeit sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.4 enthalten). Dieses Vorgehen entspricht dem Standard für klinische Studien (25). Insgesamt werden die erhobenen verträglichkeitsrelevanten Endpunkte als valide betrachtet.

### **Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene**

Die für das vorliegende Dossier angefertigten Analysen der Wirksamkeitsendpunkte basieren auf der FL-Population und der 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 %-Konfidenzintervall (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 (Chemotherapie-Regime, FLIPI, geografische Region) zu Studienbeginn in das Modell einbezogen. Der Stratifizierungsfaktor geografische Region wurde nicht als prognostischer Faktor eingeschätzt und daher nicht in der Analyse berücksichtigt. 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 sicher zu stellen. 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 werden jeweils die HR und das zugehörige 95 %-KI dargestellt. Zusätzlich werden 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-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 Kaplan-Meier-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 (13).

Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basierte auf dem RR. Der p-Wert wird für das RR angegeben. Um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen, werden 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 Analyse der patientenberichteten Endpunkte (gemessen mit FACT-G und FACT-LymS) wurden die metrisch skalierten Summenscores mit Responderanalysen auf Basis von MID in binäre Endpunkte umgewandelt. Es wurden sowohl Responderanalysen als auch gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (MMRM, Mixed effect model repeat measurement-Analysen) durchgeführt. 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.

Für die Responderanalysen wurde als MID fünf (FACT-LymS) bzw. sechs (FACT-G) gewählt.

### ***Analyse von Verträglichkeitsendpunkten***

Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Verträglichkeitsendpunkte in den beiden Behandlungsarmen wurde anhand der gemäß Allgemeinen Methoden des IQWiG empfohlenen relativen und absoluten Effektmaße verglichen (siehe Analyse binärer Endpunkte). Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte generell nicht.

Wegen der vergleichbaren Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen wurde eine zeit-adjustierende Auswertung (z. B. TTE-Analyse) als nicht erforderlich erachtet. Der Vergleich der Verträglichkeit erfolgte anhand von Inzidenzraten.

Für die Darstellung der UE nach Schweregrad wurden Ereignisse eines Patienten, die mehrfach und mit unterschiedlichem Schweregrad auftraten, 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 Tests 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>7</sup> erfolgen. Im

---

<sup>7</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.

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>8</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>9, 7</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 Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine Studie für das Dossier relevant ist.

#### **4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen**

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Bei-

---

<sup>8</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>9</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

spiel 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 statistischem Analyseplan (SAP, Statistical analysis plan) wurden in GALLIUM Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt PFS (Bewertung durch Prüfarzt) durchgeführt (z. B. alternative Definitionen des Endpunktes). Die Ergebnisse sind im Studienbericht beschrieben und bestätigen die Robustheit der Analysen (9, 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.

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 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 bezogen auf patientenrelevante Endpunkte der Domänen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt, die für die Bewertung des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4.2 herangezogen werden. Die Hauptanalysen beziehen sich auf die FL-Population bzw. für Verträglichkeitseindpunkte auf die Safety-Population, auf die komplette Studiendauer und auf die für die Nutzenbewertung relevanten Analysezeitpunkte. Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit werden im vorliegenden Dossier für die Gesamtraten UE, UE Grad  $\geq 3$ , UE Grad 3, UE Grad 4 und UE Grad 5, SUE sowie für Behandlungsabbrüche aufgrund UE berücksichtigt.

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

Folgende Subgruppen waren in GALLIUM präspezifiziert (a priori definierte Subgruppen) und sind auch in der CONSORT-Tabelle detailliert beschrieben (siehe Tabelle 4-66):

- Alter (< 60 Jahre, ≥ 60 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- FLIPI (niedrig=0 – 1, intermediär=2, hoch= ≥ 3)
- Geografische Region (verwendete Kategorien Stratifizierung: Westeuropa, Osteuropa, Süd- und Zentralamerika, Nordamerika, andere; verwendete Kategorien Dossier: Nordamerika, Westeuropa, Asien-Pazifik, andere)
- Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch, andere)
- Baseline ECOG PS (ECOG PS=0 – 1, ECOG PS=2)
- Ann-Arbor-Stadium I (Stadium I, Stadium II, Stadium III, Stadium IV)
- Ann-Arbor-Stadium II (Stadium I, Stadium II ohne Bulky Disease, Stadium II mit Bulky Disease, Stadium III, Stadium IV)
- Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL, Activities of daily living; unabhängig=5 – 6, gewisse Abhängigkeit=3 – 4, sehr abhängig=0 – 2)
- Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL, Instrumental activities of daily living; unabhängig=5 – 8, gewisse Abhängigkeit=1 – 4, sehr abhängig=0)
- Histologischer Grad (follikulär; 1, 2, 3, 3A)
- Zeit von initialer FL-Diagnose bis Randomisierung (< 6, 6 – 12, > 12 Monate)
- Fcγ Polymorphismen:
  - Fcγ-Receptor IIa (131HH, 131HR, 131RR)
  - Fcγ-Receptor IIIa (158FF, 158VF, 158VV)
  - Fcγ-Receptor IIb/IIc (232II, 232IT, 232TT)
- Chemotherapie (CHOP, CVP, Benda)
- Histologie (FL, Non-FL)
- Internationaler Prognose Index (IPI) (niedrig=0 – 1, niedrig intermediär)

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

## **SGB V Subgruppen**

### ***Alter***

Sowohl die europäische als auch die amerikanische Zulassungsbehörde fordern ausdrücklich eine gesonderte Betrachtung von älteren Patienten (26, 27). Bei Patienten mit FL liegt das mittlere Erkrankungsalter zwischen 60 und 65 Jahren und das Erkrankungsrisiko steigt mit zunehmendem Alter kontinuierlich an. Der Trennpunkt zur Unterscheidung von jüngeren und älteren Patienten ist in GALLIUM < 60 vs. ≥ 60 Jahre.

### ***Geschlecht***

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

### ***Krankheitsschwere (FLIPI, Stratifizierungsfaktor)***

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

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

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

- Mortalitätsstudien in der Onkologie, in denen es keinen Anlass für die Annahme gibt, dass der Zentrumseffekt einen Einfluss auf die Primär- und Sekundärvariablen hat (28).
- 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 (28).
- 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 (28).

Ist der Anteil kleiner Zentren bzw. Länder mit wenigen Patienten hoch, wird ein Fokus auf diese als nicht sinnvoll erachtet. 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 (28). Ein Pooling von kleinen Zentren über verschiedene geografische oder politische Einheiten hinweg, bei gleichzeitiger Beibehaltung großer Zentren ist deshalb nicht angebracht. Ein Pooling auf der Ebene „geografische Region“ hingegen ist nicht nur in der International Conference on Harmonization (ICH) E9 angelegt, sondern auch sinnvoll, wenn diese Regionen in sich homogen hinsichtlich wichtiger Einflussfaktoren sind. Im vorliegenden Ergebnisbericht wurde ein Pooling auf Ebene der präspezifizierten geografischen Regionen („Nordamerika, Westeuropa, Asien-Pazifik, andere“) durchgeführt, da viele kleine Zen-

trenn 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 GALLIUM in den Kategorien gesamt, < zehn Patienten in allen Armen bzw.  $\geq$  zehn Patienten in allen Armen

Kategorie	Zentrum			Länder			Region		
	n	%	% randomisierter Patienten	n	%	% randomisierter Patienten	n	%	% randomisierter Patienten
Gesamt	174	100,0	100,0	18	100,0	100,0	4	100,0	100,0
< 10	167	96,0	80,0	6	33,3	5,0	0	0	0
$\geq$ 10	7	4,0	20,0	12	66,7	95,0	4	100,0	100,0
Quelle: (29)									

Für eine belastbare Analyse müssen ausreichend hohe Patientenzahlen vorhanden sein, um gesicherte Aussagen über mögliche Unterschiede zu machen. Tabelle 4-2 macht deutlich, dass erst auf Ebene der „Länder“ der größte Anteil der Einheiten mehr als zehn Patienten pro Behandlungsarm aufweist. Die verbleibenden Länder mit weniger als zehn Patienten pro Arm sind über alle Regionen verteilt und lassen sich nicht zu einer sinnvollen Gruppe kombinieren. Aus diesem Grund wird für GALLIUM das Pooling in 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).

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

### Weitere Subgruppen

#### *Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch, andere)*

Die Rationale für die Unterscheidung nach ethnischer Zugehörigkeit sind beobachtete Unterschiede in der Wirksamkeit von Arzneimitteln bei unterschiedlichen ethnischen Gruppen. Als Gründe werden intrinsische Faktoren, wie z. B. Unterschiede im Metabolismus oder in der Ausscheidung von Arzneimitteln, äußere Faktoren, wie Diät oder Umweltfaktoren, oder eine Kombination aus beidem angenommen. In GALLIUM erfolgt die Unterscheidung hinsichtlich der Kategorie kaukasisch in Abgrenzung zu anderen.

**Baseline ECOG PS**

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

**Ann-Arbor-Stadium II**

Für die Stadieneinteilung wird die Ann-Arbor-Klassifikation verwendet. Die Stadien I und II ohne Bulky Disease stellen frühe Krankheitsstadien dar, die Stadien III und IV sowie auch II mit Bulky Disease zählen zu den fortgeschrittenen Stadien. Für das Ann-Arbor-Stadium II des FL ist die Masse des Lymphoms bei der Unterteilung in ohne Bulky Disease ( $< 7$  cm) bzw. mit Bulky Disease ( $\geq 7$  cm) ausschlaggebend. Daher wird die Kategorisierung verwendet, die diese Unterteilung berücksichtigt: Stadium I, Stadium II ohne Bulky Disease, Stadium II mit Bulky Disease, Stadium III und Stadium IV.

**Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) und Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL)**

Als weitere potenziell prognostische Faktoren werden die Aktivitäten des täglichen Lebens anhand der validierten Skalen ADL und IADL erhoben. Für die Auswertung der ADL-Skala werden die Werte in die Kategorien unabhängig (5 - 6), gewisse Abhängigkeit (3 - 4) und sehr abhängig (0 - 2) eingeteilt. Für die IADL-Skala erfolgt die Auswertung anhand der Kriterien unabhängig (5 - 8), gewisse Abhängigkeit (1 - 4) und sehr abhängig (0).

**Histologiegrad (follikulär; 1, 2, 3, 3A)**

Gemäß World Health Organization (WHO) wird das FL in die Grade 1, 2, 3A und 3B unterteilt. Follikuläre Lymphome 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.

**Zeit von initialer FL-Diagnose bis Randomisierung**

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

**Fc $\gamma$ -Rezeptor Status IIa/IIIa/IIb/IIc**

Im Hinblick auf die Rolle, die FC-Rezeptoren für den Wirkmechanismus von Obinutuzumab spielen, wurden Subgruppenanalysen für Fc $\gamma$ -Rezeptor Status IIa (131HH, 131HR, 131RR), Fc $\gamma$ -Rezeptor Status IIIa (158FF, 158VF, 158VV) und Fc $\gamma$ -Rezeptor Status IIb/IIc 232II, 232IT, 232TT) durchgeführt.

**Chemotherapie-Regime (Stratifizierungsfaktor)**

In GALLIUM kann als begleitendes Chemotherapie-Regime CHOP, CVP oder Benda verabreicht werden. In jedem Studienzentrum wurde vor Studienbeginn eines dieser Regime ausgewählt, das dem lokalen Behandlungsstandard entsprach. Alle Studienpatienten des Zentrums

werden für die Dauer von GALLIUM mit diesem Chemotherapie-Regime behandelt. Da die Studie nicht dafür geplant war, die Wirksamkeit der verschiedenen Chemotherapie-Regime zu vergleichen und Unterschiede in den verschiedenen Patientenpopulationen daher nicht auszuschließen sind, sollten diese Subgruppenanalysen mit Vorsicht interpretiert werden.

### **Nicht berücksichtigte Subgruppen**

Folgende Subgruppen werden für das vorliegende Dossier nicht berücksichtigt, da sie sich auf die Gesamtpopulation von GALLIUM bzw. die Teilpopulation der Patienten mit MZL beziehen und für die im Dossier herangezogene Zulassungspopulation (Patienten mit FL) keine Aussagekraft haben:

- Histologie (FL, Non-FL)
- IPI (niedrig=0 - 1, niedrig intermediär); in der Studie nur für Patienten mit MZL relevant
- Ann-Arbor-Stadium I (Stadium I, Stadium II, Stadium III, Stadium IV); für Patienten mit FL ist die Einteilung unter Berücksichtigung von Bulky Disease relevant und daher im Dossier verwendet

### **Kombinatorische Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen**

#### ***Interaktionstests für Subgruppen***

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

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

#### *ad a)*

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

#### *ad b)*

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

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

Tabelle 4-3: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests

	Wirksamkeit	PRO	Verträglichkeit	Insgesamt
Anzahl der Endpunkte	2	2	7	11
Anzahl der Subgruppen	15	15	5	-
Durchführbare Subgruppenanalysen maximal	30	60	35	125
Durchgeführte Subgruppenanalysen <sup>a</sup>	19	36	21	76
Anzahl erwarteter falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha=0,05$	0,95	1,80	1,05	3,80
<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.            PRO: Patient reported outcome (Patientenberichteter Endpunkt)</p>				

Damit ergeben sich insgesamt 76 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. 98 %. Entsprechend beträgt die Wahrscheinlichkeit von mindestens einer falsch positiven Entscheidung nahezu 98 %. Deshalb wird als methodisches Kriterium für Konsistenz eines Subgruppeneffekts über Endpunkte hinweg lediglich bei überzufällig häufigen Interaktionstests von einem möglichen Signal ausgegangen. Gleichzeitig muss die Basis für das jeweilige Ergebnis eine ausreichend große Zahl von Patienten oder Ereignissen sein.

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

Auf Basis der Daten des direkten Vergleichs (GALLIUM) 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.

#### 4.2.5.5 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen<sup>10</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>11</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>12</sup> und Rücker (2012)<sup>13</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>14</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>10</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>11</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>12</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>13</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>14</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>15, 16, 17</sup>

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

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

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

---

<sup>15</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>16</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>17</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
GALLIUM BO21223 (NCT01332968)	ja	ja	laufend	Beginn: 07/11 geplant bis ca. 10,7 Jahre nach Einschluss des ersten Patienten	<u>G-Chemo:</u> Obinutuzumab + CHOP Obinutuzumab + CVP Obinutuzumab + Benda <u>R-Chemo:</u> Rituximab + CHOP Rituximab + CVP Rituximab + Benda
GABe 2016 (NCT03492775)	nein	nein*	laufend	Beginn: 12/17	Obinutuzumab Mono Obinutuzumab + Benda
PrE0401 BO25454 (NCT01889797)	nein	nein*	abgebrochen	12/13 – 08/16	Rituximab Obinutuzumab
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	R/R FL: Obinutuzumab niedrige Dosis + CHOP R/R FL: Obinutuzumab hohe Dosis + CHOP R/R FL: Obinutuzumab niedrige Dosis + FC R/R FL: Obinutuzumab hohe Dosis + FC Erstlinientherapie FL: Obinutuzumab + Benda Erstlinientherapie FL: Obinutuzumab + CHOP

\*finanziell beteiligt

Die Angaben zum Studienbeginn wurden dem klinischen Studienregister Clinicaltrials.gov entnommen

Benda: Bendamustin; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin oder Prednisolon; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison/Prednisolon/Methylprednisolon; FC: Fludarabin und Cyclophosphamid; FL: Follikuläres Lymphom; G/R-Chemo: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit Chemotherapie als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; iNHL: Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom; 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 4-4 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GABe2016 (NCT03492775)	A2 (Abweichende Intervention)
PrE0401 (NCT01889797)	A2 (Abweichende Intervention)
CAVALLI NCT02055820	A2 (Abweichende Intervention)
GAUDI (NCT00825149)	A2 (Abweichende Intervention)

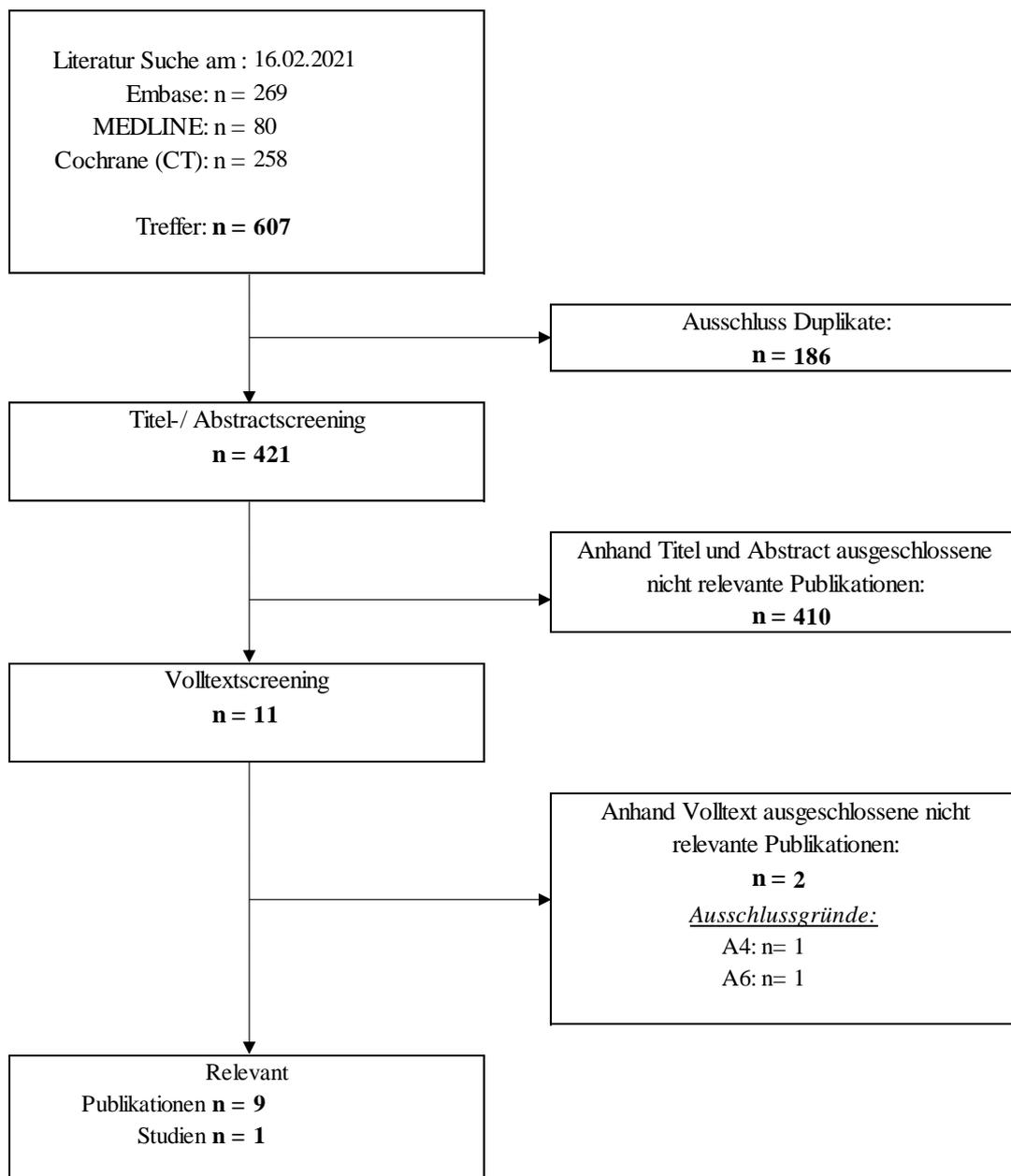
#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*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. Neun Treffer wurden durch beide Reviewer als relevant eingestuft und können GALLIUM (BO21223) zugeordnet werden (30–38).

#### 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 Studienergebnisdaten- bank und Angabe der Zi- tate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Stu- dien des pharmazeuti- schen Unternehmers ent- halten (ja/nein)	Studie durch biblio- grafische Literatur- recherche identifi- ziert (ja/nein)	Status (abge- schlossen/ abge- brochen/ lau- fend)
GALLIUM (BO21223)	Clinicaltrials.gov (38) EU-CTR (39) WHO-ICTRP (40–42)	ja	ja (30–38)	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Stand von Tabelle 4-6: 16.02.2021.

Die Suche zur Identifizierung von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studienregistern wurde am 16.02.2021 in den Registern Clinicaltrials.gov, EU-CTR, ICTRP Search Portal und Arzneimittel-Informationssystem und am 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 GALLIUM (BO21223) identifiziert (38–42).

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)
GALLIUM (BO21223)	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2017-10-15-D-305) (43) Nutzenbewertung G-BA (44) Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (45) Beschlusstext (46) Tragende Gründe zum Beschluss (47)	Ja	Ja (30–38)	Ja (38–42)
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 15.03.2021 durchgeführt. Dabei wurde die Studie GALLIUM (BO21223) 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])	Registereinträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
GALLIUM (BO21223)	ja	ja	nein	ja (9, 10)	ja (38–42)	ja (30–37, 43–47)
<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 bis Tabelle 4-16 sowie in Tabelle 4-17 sind die eingeschlossene Studie, die Charakteristika der Interventionen und die Charakteristika der Studienpopulation dargestellt.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
GALLIUM (BO21223)	RCT, offen, multizentrisch, parallel	<b>Gesamte Studienpopulation:</b> Erwachsene, nicht vorbehandelte Patienten mit histologisch gesichertem, CD20-positivem indolentem NHL: FL (Grad 1-3A), splenisches, nodales oder extranodales MZL (etwa 200 Patienten), das eine Behandlung erfordert	<b>FL-Population:</b> <u>Induktion</u> Rituximab (N=601) oder Obinutuzumab (N=601), jeweils in Kombination mit einer Chemotherapie (CHOP, CVP oder Benda) <u>Erhaltungsphase</u> bei Patienten, die auf die Induktion mit CR bzw. PR angesprochen hatten: Rituximab oder Obinutuzumab	<b>Induktion</b> CHOP: 6 Zyklen über jeweils 21 Tage CVP: 8 Zyklen über jeweils 21 Tage Benda: 6 Zyklen über jeweils 28 Tage <b>Erhaltungs-, Beobachtungsphase</b> Bei Patienten mit Ansprechen (CR bzw. PR) auf Induktion: Erhaltungstherapie bis zwei Jahre nach Ende der Induktionstherapie oder bis Krankheitsprogression. Bei Patienten mit stabiler Erkrankung nach der Induktion: Beobachtung über bis zu zwei Jahre <b>Nachbeobachtung auf Progression:</b> Bis zu fünf Jahre oder bis zur Krankheitsprogression oder Tod <b>Erweiterte Nachbeobachtung auf Progression, Überleben oder Einleitung einer weiteren Lymphom-Therapie:</b> Bis zu Krankheitsprogression, Tod oder Ende der Studie (etwa 10,2 Jahre nach Einschluss des ersten Patienten) <b>Datenschnitte:</b> 31.01.2016 (primäre Analyse für PFS und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym))	<b>Ort:</b> 177 Studienzentren in 18 Ländern. Länder mit der höchsten Anzahl rekrutierter Patienten: Vereinigtes Königreich, Deutschland, Kanada, Australien, Japan <b>Zeitraum:</b> Einschluss des ersten Patienten: 06.07.2011  Die Studie ist fortlaufend.	<b>Primärer Endpunkt:</b> PFS (Bewertung durch Prüfarzt) bei Patienten mit FL <b>Sekundäre Endpunkte:</b> PFS (Bewertung durch IRC) OS Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym) Verträglichkeit

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				10.09.2016 (aktualisierte Daten zu Wirksamkeit und kumulativer Verträglichkeit; von FDA gefordert) 03.03.2017 (aktualisierte Daten zu OS und kumulativer Verträglichkeit; von FDA gefordert)		
<p>Benda: Bendamustin; CD20: Cluster of differentiation, Type 20; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (oder Prednisolon/Methyl-prednisolon); CR: Vollständiges Ansprechen; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin (Oncovin®), Prediso(lo)n; FDA: U.S. Food and Drug Administration; FL: Follikuläres Lymphom; INV: Prüfarzt (Investigator); IRC: Unabhängiges Bewertungsgremium (Independent review committee); FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma; MZL: Marginalzonen-Lymphom; N: Anzahl der Patienten; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen; RCT: Randomized Controlled Trial</p> <p>Quelle: (10)</p>						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Chemoimmuntherapie mit Rituximab	Chemoimmuntherapie mit Obinutuzumab	Vorbehandlung/Begleitbehandlung
GALLIUM (BO21223)	<p><u>Induktion:</u> 6 – 8 Dosen Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. abhängig von begleitender Chemotherapie: CHOP, CVP oder Benda (siehe Tabelle 4-11 bis Tabelle 4-13)</p> <p><u>Erhaltungstherapie</u> bei Patienten, die auf die Induktion angesprochen hatten (PR oder CR): Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v., jeweils alle zwei Monate bis Krankheitsprogression oder bis zu zwei Jahre</p>	<p><u>Induktion:</u> 8 - 10 Dosen Obinutuzumab 1.000 mg i.v. abhängig von begleitender Chemotherapie: CHOP, CVP oder Benda (siehe Tabelle 4-14 bis Tabelle 4-16)</p> <p><u>Erhaltungstherapie</u> bei Patienten, die auf die Induktion angesprochen hatten (PR oder CR): Obinutuzumab 1.000 mg i.v., jeweils alle zwei Monate bis Krankheitsprogression oder bis zu zwei Jahre</p>	<p><u>Prämedikation vor Antikörpergabe:</u> Paracetamol und Antihistaminikum 30 - 60 min vor der Infusion Kortikoidvorbehandlung (Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon) bei allen Patienten im ersten Zyklus empfohlen und bei allen Patienten, bei denen eine IRR aufgetreten war, bis eine solche nicht mehr auftritt Tumorlyseprophylaxe mit Allopurinol und ausreichender Hydratation bei Patienten mit einer hohen Tumorlast Aussetzen von Antihypertensiva: zwölf Stunden vor/während Infusion Antiemetische Therapie mit einem 5-HT(hydroxytryptamin)3-Antagonisten</p>
<p>CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (oder Prednisolon/Methylprednisolon); CR: Vollständiges Ansprechen; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin (Oncovin®), Prediso(lo)n; IRR: infusionsbedingte Reaktion; i.v.: intravenös; PR: Partielles Ansprechen Quelle: (10)</p>			

In Tabelle 4-11 bis Tabelle 4-16 sind die Dosierungsschemata der Chemoimmuntherapien dargestellt.

Tabelle 4-11: Dosierungsschema R-CHOP (21-Tage-Zyklen)

Behandlung	Dosis	Route	Zyklen 1–6		Zyklen 7 und 8
			Tag 1	Tag 2–5	Tag 1
Prednison (oder Prednisolon/Methylprednisolon)	100 (80) mg	p. o. (i.v.)	x	x	
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	x		x
Cyclophosphamid	750 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	x		
Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	x		
Vincristin	1,4 mg/m <sup>2</sup> (2 mg Maximum)	i.v.	x		
i.v.: intravenös; p. o.: Per os (Orale Gabe) Quelle: (10)					

Tabelle 4-12: Dosierungsschema R-CVP (21-Tage-Zyklen)

Behandlung	Dosis	Route	Zyklen 1–8	
			Tag 1	Tag 2–5
Prednison (oder Prednisolon/Methylprednisolon)	100 (80) mg	p. o. (i.v.)	x	x
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	x	
Cyclophosphamid	750 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	x	
Vincristin	1,4 mg/m <sup>2</sup> (2 mg Maximum)	i.v.	x	

i.v.: intravenös; p. o.: Per os (Orale Gabe)  
Quelle: (10)

Tabelle 4-13: Dosierungsschema R-Benda (28-Tage-Zyklen)

Behandlung	Dosis	Route	Zyklen 1–6	
			Tag 1	Tag 2
Prednison (oder Prednisolon/Methylprednisolon)	100 (80) mg	p. o. <sup>a</sup> (i.v.)	x	
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	x	
Benda	90 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	x	x

a: Prednison (oder Prednisolon/Methylprednisolon) wurde nur an Tag 1 von Zyklus 1 verabreicht  
i.v.: intravenös; p. o.: Per os (Orale Gabe)  
Quelle: (10)

Tabelle 4-14: Dosierungsschema G-CHOP (21-Tage-Zyklen)

Behandlung	Dosis	Route	Zyklus 1				Zyklen 2–6		Zyklen 7 und 8
			Tag 1	Tag 2-5	Tag 8	Tag 15	Tag 1	Tag 2–5	Tag 1
Prednison (oder Prednisolon/ Methylprednisolon)	100 (80) mg	p. o. (i.v.)	x	x			x	x	
Obinutuzumab	1.000 mg	i.v.	x		x	x	x		x
Cyclophosphamid	750 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	x				x		
Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	x				x		
Vincristin	1,4 mg/m <sup>2</sup> (2 mg Maximum)	i.v.	x				x		

i.v.: intravenös; p. o.: Per os (Orale Gabe)  
Quelle: (10)

Tabelle 4-15: Dosierungsschema G-CVP (21-Tage-Zyklen)

Behandlung	Dosis	Route	Zyklus 1				Zyklen 2–8	
			Tag 1	Tag 2–5	Tag 8	Tag 15	Tag 1	Tag 2–5
Prednison (oder Prednisolon/ Methylprednisolon)	100 (80) mg	p. o. (i.v.)	x	x			x	x
Obinutuzumab	1.000 mg	i.v.	x		x	x	x	
Cyclophosphamid	750 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	x				x	
Vincristin	1,4 mg/m <sup>2</sup> (2 mg Maximum)	i.v.	x				x	

i.v.: intravenös; p. o.: Per os (Orale Gabe)  
Quelle: (10)

Tabelle 4-16: Dosierungsschema G-Benda (28-Tage-Zyklen)

Behandlung	Dosis	Route	Zyklus 1				Zyklen 2–6	
			Tag 1	Tag 2	Tag 8	Tag 15	Tag 1	Tag 2
Prednison (oder Prednisolon/ Methylprednisolon)	100 (80) mg	p. o. (i.v.)	x <sup>a</sup>					
Obinutuzumab	1.000 mg	i.v.	x		x	x	x	
Benda	90 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	x	x			x	x

a: Prednison (oder Prednisolon/Methylprednisolon) wurde nur an Tag 1 von Zyklus 1 verabreicht  
i.v.: intravenös; p. o.: Per os (Orale Gabe)  
Quelle: (10)

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation (demografische Patientencharakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit FL (Datenschnitt 31.01.2016)

GALLIUM, Patienten mit FL	Datenschnitt 31.01.2016	
	G-Chemo N=601	R-Chemo N=601
<b>Geschlecht [n (%)]</b>		
männlich	283 (47,1)	280 (46,6)
weiblich	318 (52,9)	321 (53,4)
<b>Alter [Jahre]</b>		
Mittelwert (SD)	58,2 (11,5)	57,7 (12,2)
<b>Gewicht [kg]</b>		
n	601	599
Mittelwert (SD)	76,34 (17,94)	75,16 (17,04)
<b>Größe [cm]</b>		
n	600	600
Mittelwert (SD)	168,26 (10,03)	168,43 (10,08)
<b>Körperoberfläche [m<sup>2</sup>]</b>		
n	600	599
Mittelwert (SD)	1,86 (0,24)	1,84 (0,23)
<b>BMI</b>		
n	600	599
Mittelwert (SD)	26,81 (5,27)	26,44 (5,90)
<b>Geografische Region [n (%)]</b>		
Westeuropa	294 (48,9)	286 (47,6)
Nordamerika	75 (12,5)	77 (12,8)
Asien-Pazifik	152 (25,3)	155 (25,8)
Andere	80 (13,3)	83 (13,8)
<b>Ethnische Zugehörigkeit [n (%)]</b>		
kaukasisch	487 (81,0)	481 (80,0)
andere	114 (19,0)	120 (20,0)
BMI: Body Mass Index; G/R-Chemo: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit Chemotherapie als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; FL: Follikuläres Lymphom; N: Anzahl der Patienten in Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal in der Analyse; Quelle: (10)		

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulation (krankheitsspezifische Patientencharakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit FL (Datenschnitt 31.01.2016)

GALLIUM, Patienten mit FL	Datenschnitt 31.01.2016	
	G-Chemo N=601	R-Chemo N=601
<b>ECOG PS [n (%)]</b>		
n	600	599
0-1	585 (97,5)	576 (95,8)
2	15 (2,5)	23 (3,8)
<b>Ann-Arbor-Stadium [n (%)]</b>		
n	598	597
I	10 (1,7)	8 (1,3)
II (ohne Bulky Disease)	14 (2,3)	14 (2,3)
II (mit Bulky Disease)	27 (4,5)	30 (5,0)
III	208 (34,6)	209 (34,8)
IV	339 (56,4)	336 (55,9)
<b>FLIPI [n (%)]</b>		
niedrig (0, 1)	128 (21,3)	125 (20,8)
intermediär (2)	224 (37,3)	223 (37,1)
hoch ( $\geq 3$ )	249 (41,4)	253 (42,1)
<b>Knochenmarkbefall [n (%)]</b>		
n	592	598
ja	318 (53,7)	295 (49,3)
nein	266 (44,9)	291 (48,7)
morphologisch unbestimmt	8 (1,4)	12 (2,0)
<b>Extranodaler Befall [n (%)]</b>		
ja	392 (65,2)	396 (65,9)
nein	209 (34,8)	205 (34,1)
<b>Zeit von initialer FL-Diagnose bis Randomisierung [n (%)]</b>		
n	598	601
< 6 Monate	490 (81,5)	474 (78,9)
6-12	35 (5,8)	32 (5,3)
$\geq 12$ Monate	73 (12,1)	95 (15,8)
<b>Bulky Disease (<math>\geq 7</math> cm) [n (%)]</b>		
n	600	600
nein	345 (57,5)	329 (54,8)
ja	255 (42,5)	271 (45,2)
<b>Chemotherapie-Regime</b>		
CHOP	195 (32,4)	203 (33,8)
CVP	61 (10,1)	57 (9,5)
Benda	345 (57,4)	341 (56,7)
Benda: Bendamustin; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (oder Prednisolon/Methylprednisolon); CVP: Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison (oder Prednisolon/Methylprednisolon); ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G/R-Chemo: Obinutuzumab/Rituximab in		

GALLIUM, Patienten mit FL	Datenschnitt 31.01.2016	
	G-Chemo N=601	R-Chemo N=601
Kombination mit Chemotherapie als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; FL: Follikuläres Lymphom; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; N: Anzahl der Patienten in Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal in der Analyse, NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; Quelle: (9, 29)		

*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 GALLIUM**

GALLIUM ist eine offene, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase III-Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Induktionstherapie mit Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie (G-Chemo) im direkten Vergleich mit einer Induktionstherapie mit Rituximab in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie (R-Chemo) (Abbildung 2). In die Studie wurden nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem FL oder MZL eingeschlossen, die einer Therapie bedurften. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich gemäß Anwendungsgebiet auf Patienten mit FL.

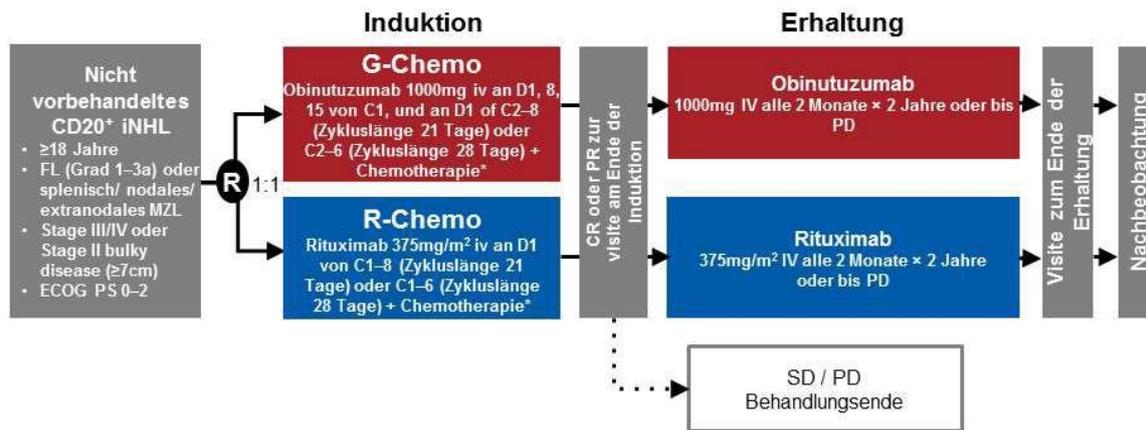


Abbildung 2: GALLIUM Studiendesign

C: Zyklus; CR: Vollständiges Ansprechen; D: Tag; G-Chemo: Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie; PR: Partielles Ansprechen; PD: Progression (Progressive disease); R-Chemo: Rituximab in Kombination mit Chemotherapie als Induktionstherapie, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie; SD: Stabile Erkrankung (Stable disease)

Quelle: (10)

### Studienziel

Das primäre Ziel der Studie ist der Nachweis der Überlegenheit der Wirksamkeit von G-Chemo gegenüber R-Chemo bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem FL, außer Grad 3B.

### Endpunkte

Der primäre Endpunkt in GALLIUM ist das durch die Prüfarzte erhobene PFS (PFS [Bewertung durch Prüfarzt]), definiert als Zeitintervall von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines PFS-Ereignisses (Progression, symptomatische Verschlechterung, Transformation in ein aggressives Lymphom oder Tod jedweder Ursache) entsprechend der „Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma“ (10, 48).

Sekundäre Endpunkte umfassen das durch ein unabhängiges Bewertungsgremium bestimmte PFS (PFS [Bewertung durch IRC]), Ansprechen auf die Induktionstherapie, Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben (EFS, Event-free survival), krankheitsfreies Überleben (DFS, Disease-free survival), Dauer des Ansprechens (DOR, Duration of response), Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie (TTNLT, Time to next anti-lymphoma treatment) sowie die durch die Patienten berichteten Endpunkte zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-Lym) als auch Verträglichkeit.

### Statistische Analyse

Die Analyse des primären Endpunktes PFS (Bewertung durch Prüfarzt) wurde unter Verwendung des 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 Chemotherapie-Regime (CHOP, CVP, Benda) und FLIPI (niedrig, intermediär, hoch) berechnet. 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 im Alter von  $\geq 18$  Jahren mit histologisch gesichertem, CD20-positivem, indolentem B-Zell-NHL eingeschlossen, d. h. Patienten mit FL (Grad 1 – 3A) bzw. splenischem, nodalem oder extranodalem MZL. Die Patienten mit FL und MZL wurden unabhängig voneinander randomisiert. Patienten im Stadium III oder IV, oder im Stadium II der Erkrankung mit Bulky Disease ( $\geq 7$  cm) wurden in die Studie eingeschlossen. Es musste mindestens eine zweidimensional messbare Läsion ( $> 2$  cm in der längsten Ausrichtung, gemessen mittels Computertomographie [CT] oder Magnetresonanztomographie [MRT]) vorliegen. Die Patienten hatten einen Performance-Status von 0, 1 oder 2 gemäß den ECOG-Kriterien und eine adäquate hämatologische Funktion (sofern Einschränkungen nicht durch das Lymphom bedingt waren).

### ***Studiendauer***

Der erste Patient wurde am 06.07.2011 in die Studie eingeschlossen, der letzte Patient am 05.02.2014. Der Datenschnitt vom 30.01.2016 ist der finale bzw. konfirmatorische Datenschnitt für alle Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Studie läuft aktuell noch (Follow-Up).

### ***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/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 ein Endpunkt im Verlauf der Erkrankung vor dem anderen liegt (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 vielmehr orientierenden Charakter. Mittels dieser Analysen sollen bestehende Trends im Rahmen des Zulassungsverfahrens überprüft werden, um die Unsicherheit im Hinblick auf die finale bzw. konfirmatorische Analyse zu reduzieren.

### *Follow-up Datenschnitte*

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

### ***Datenschnitte in GALLIUM***

Es waren drei Zwischenauswertungen prospektiv geplant, zwei zur Futility (CR und PFS) und eine zur Wirksamkeit (PFS) (siehe Tabelle 4-19). Zusätzlich zur regelmäßigen Überwachung der Arzneimittelsicherheit wurde zu jeder der Zwischenauswertungen die Verträglichkeit überprüft. Trotz des offenen Designs der Studie hatte der Sponsor vor der formalen Auswertung der Studienergebnisse keinen Zugang zu den Resultaten der Zwischenauswertungen. Das für GALLIUM installierte unabhängige Datenüberwachungskomitee (IDMC, Independent Data Monitoring Committee) besteht aus einem medizinischen Statistiker und zwei Onkologen und analysierte die Verträglichkeits- und Wirksamkeitsdaten regelmäßig zu prädefinierten Zeitpunkten (10).

In der ersten Zwischenauswertung zur Futility wurden die CR-Raten nach der Induktion bei 170 Patienten mit FL untersucht, welche die Induktion abgeschlossen hatten oder vorzeitig ausgeschieden waren (24.10.2012). Die Studie hätte zu diesem Zeitpunkt frühzeitig gestoppt werden können, wenn das Kriterium für Futility erfüllt gewesen wäre.

Die zweite Zwischenauswertung zur Futility fand statt, nachdem 30 % der erforderlichen Prüfarzt-berichteten PFS-Ereignisse aufgetreten waren (etwa 111 Ereignisse, 20.02.2014). Das

IDMC hätte die Studie aus Gründen der Futility abbrechen können, wenn die HR von G-Chemo vs. R-Chemo  $> 1$  gewesen wäre.

Die dritte Zwischenauswertung erfolgte zur Wirksamkeit hinsichtlich PFS, nachdem 245 PFS-Ereignisse (Bewertung durch Prüfarzt) bei FL-Patienten eingetreten waren, alle Patienten eingeschlossen worden waren, und das Follow-up mindestens elf Monate betrug (31.01.2016). Zu diesem Zeitpunkt wurde das Signifikanzniveau für den primären Endpunkt in der FL-Population unterschritten und das IDMC empfahl die vollständige Analyse der Studiendaten. Diese dritte Zwischenauswertung ist somit die primäre Analyse mit finaler bzw. konfirmatorischer Wertigkeit für die Endpunkte PFS und gesundheitsbezogene Lebensqualität, nicht jedoch für OS und Verträglichkeit (siehe Tabelle 4-19).

Der vierte und fünfte Datenschnitt wurde im Rahmen der Zulassung in den USA von der FDA gefordert (10.09.2016 und 03.03.2017).

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde der finale bzw. konfirmatorische Datenschnitt vom 31.01.2016 verwendet. Für die Endpunktkategorie Mortalität basieren die primären Analysen dieses Dossiers auf dem fünften und damit aktuellen Datenschnitt (03.03.2017). Supportiv werden Analysen zum finalen bzw. konfirmatorischen Datenschnitt (31.01.2016) dargestellt. Für die Verträglichkeit wird der fünfte Datenschnitt vom 03.03.2017 dargestellt.

Tabelle 4-19: Datenschnitte und Wertigkeit der Analysen in GALLIUM

Auswertungen	Anzahl der Ereignisse	Datenschnitt	Wertigkeit der Wirksamkeitsanalysen			
			PFS	Lebensqualität	OS	Verträglichkeit
Erste ZA (Präspezifiziert), (Futility): CR Rate, 170 FL-Patienten nach der Induktionsphase oder nach Studienabbruch	n. a.	24.10.2012 (IDMC Review)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Zweite ZA (Präspezifiziert), (Futility), PFS	111 PFS-Ereignisse (30 %)	20.02.2014	ZA	n. a.	n. a.	n. a.
<b>Dritte ZA (Präspezifiziert), (Wirksamkeit) Primärer Endpunkt erreicht, Signifikanzniveau unterschritten</b>	245 PFS-Ereignisse (67 %)	31.01.2016	<b>final bzw. konfirmatorisch</b>	<b>final bzw. konfirmatorisch</b>	ZA	ZA
<b>Vierte Auswertung von der Behörde gefordert (FDA)</b>	281 PFS-Ereignisse	10.09.2016	FU	FU	ZA	ZA
<b>Fünfte Auswertung von der Behörde gefordert (90 Tage FDA)</b>	n. a.	03.03.2017	n. a.	n. a.	ZA	ZA
Zukünftige Auswertungen						
Follow-Up (Wirksamkeit und Verträglichkeit)	n.a.	4 und 5 Jahre (nach letztem Chemotherapiezyklus)	FU	FU	<b>final bzw. konfirmatorisch</b>	<b>final bzw. konfirmatorisch</b>
<p>n. a.: nicht ausgewertet; PFS: progressionsfreies Überleben; FU: Follow-up; ZA: Zwischenauswertung</p> <p>Die präspezifizierte finale Auswertung für die Wirksamkeitsendpunkte zum Zeitpunkt, an dem 370 PFS Ereignisse dokumentiert sind, entfällt, da zum Zeitpunkt der dritten Zwischenauswertung das präspezifizierte Signifikanzniveau für den p-Wert von PFS unterschritten wurde und die dritte Zwischenauswertung damit als die finale bzw. konfirmatorische Analyse anzusehen ist.</p> <p>Quelle: (10, 29)</p>						

### Randomisierung

Die Randomisierung der Patienten erfolgte 1:1 unter Einsatz eines zentralen elektronischen Randomisierungssystems (IxRS, Interactive voice or web-based response system) über drei Stufen getrennt für Patienten mit FL oder MZL:

1. Chemotherapie-Regime (CHOP, CVP, Benda)
2. FLIPI (niedrig, intermediär, hoch) für Patienten mit FL bzw. (IPI) (niedrig/niedrig-intermediär, hoch-intermediär/hoch) für Patienten mit MZL

3. Geografische Region: West- und Osteuropa, Süd-, Zentral- und Nordamerika, Asien und andere

### **Studienpopulation**

Zum Zeitpunkt der im Dossier dargestellten Datenschnitte waren insgesamt 1.401 Patienten in beide Studienarme randomisiert (702 Patienten zu G-Chemo und 699 Patienten zu R-Chemo). Die Verteilung nach Stratifikationsmerkmal Subtyp iNHL ist für beide vorliegende Datenschnitte der Tabelle 4-20 zu entnehmen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die zugelassene Indikation der Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem FL, außer Grad 3B (1). Bei Patienten mit FL waren zusätzliche, klinisch übliche Kriterien definiert, die sicherstellen sollten, dass die Patienten einer Behandlung bedurften (10). Zum Zeitpunkt der dargestellten Datenschnitte waren 1.202 Patienten mit FL in GALLIUM eingeschlossen (jeweils 601 Patienten im G-Chemo- bzw. R-Chemo-Arm). Nachfolgend wird ausschließlich die zulassungskonforme präspezifizierte Studienpopulation bestehend aus Patienten mit der Diagnose FL betrachtet. Nachfolgende Angaben bezüglich Patienten mit FL beziehen sich auf diese FL-Population.

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika in beiden Studienarmen sind vergleichbar (siehe Tabelle 4-17).

Tabelle 4-20: Anteil Patienten mit FL in GALLIUM

<b>Patientenpopulation in GALLIUM</b>	<b>G-Chemo (n (%))</b>	<b>R-Chemo (n (%))</b>
Randomisiert	702 (100 %)	699 (100 %)
FL	601 (85,6 %)	601 (86,0 %)
Kein FL	101 (14,4 %)	98 (14,0 %)
G/R-Chemo: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit Chemotherapie als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; FL Follikuläres Lymphom; n: Anzahl der Patienten; Quelle: (10)		

In Tabelle 4-21 ist die Anzahl der Patienten in beiden Behandlungsarmen dargestellt, welche die verschiedenen Beobachtungszeitpunkte zum Zeitpunkt der für das Dossier relevanten Datenschnitte erreichten.

Tabelle 4-21: Anteil FL-Patienten in GALLIUM zu den Beobachtungszeitpunkten

GALLIUM, Patienten mit FL zum Zeitpunkt	Datenschnitt 31.01.2016		Datenschnitt 03.03.2017	
	G-Chemo N=601	R-Chemo N=601	G-Chemo N=601	R-Chemo N=601
Gesamtbeobachtungsdauer in Jahren	1.732,8	1.708,6	2278,69	2235,44
Mittlere Beobachtungsdauer in Monaten [min; max]*	34,6 [0,0; 53,8]	34,1 [0,1; 54,5]	45,5 [0,0; 65,9]	44,6 [0,1; 67,1]
> 0 Monate	601 (100 %)	601 (100 %)	601 (100,0 %)	601 (100,0%)
> 1,0 Jahr	573 (95,3 %)	566 (94,2 %)	573 (95,3 %)	566 (94,2 %)
> 2,0 Jahre	549 (91,3 %)	527 (87,7 %)	551 (91,7 %)	533 (88,7 %)
> 3,0 Jahre	271 (45,1 %)	265 (44,1 %)	532 (88,5 %)	510 (84,9 %)
> 4,0 Jahre	56 (9,3 %)	58 (9,7 %)	276 (45,9 %)	268 (44,6 %)
> 5,0 Jahre	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	52 (8,7 %)	64 (10,7 %)

\*Die Beobachtungsdauer ist in den Originalquellen zum Datenschnitt 03.03.2017 in Jahren angegeben und wurde für eine konsistente Darstellung in Monate umgerechnet.  
 FL: Follikuläres Lymphom; G/R-Chemo: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit Chemotherapie als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm  
 Quelle: (10, 29)

Die Behandlungsdauer und damit die Exposition der Patienten war in beiden Studienarmen vergleichbar (Tabelle 4-22).

Tabelle 4-22: Mittlere und mediane Behandlungsdauer der FL-Patienten in GALLIUM

Behandlungsdauer (Wochen)	Obinutuzumab in G-Chemo			Rituximab in R-Chemo		
	n	Mean (SD)	Median [min; max]	n	Mean (SD)	Median [min; max]
<b>Datenschnitt 31.01.2016</b>						
Induktionsphase	595	24,7 (3,9)	25,1 [3,3; 35,3]	597	24,4 (3,7)	25,1 [2,6; 32,3]
Erhaltungsphase	540	82,7 (25,2)	92,3 [0,0; 117,3]	526	80,2 (28,0)	92,1 [2,1; 117,7]
<b>Datenschnitt 03.03.2017*</b>						
Induktionsphase	595	24,9 (3,8)	25,3 [3,3; 35,3]	597	24,5 (3,6)	25,1 [2,6; 32,3]
Erhaltungsphase	540	84,1 (25,2)	93,1 [4,1; 117,3]	526	81,3 (28,3)	93,1 [2,1; 117,7]

\*Die Behandlungsdauer ist in den Originalquellen in Tagen angegeben und wurde für eine konsistente Darstellung in Wochen umgerechnet.  
 G/R-Chemo: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit Chemotherapie als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; SD: Standardabweichung  
 Quelle: (10, 29)

### **Interventionen**

Die Induktionstherapie in GALLIUM umfasste die Kombination aus Obinutuzumab und Chemotherapie oder Rituximab und Chemotherapie. Als Chemotherapie-Regime konnten CHOP, CVP oder Benda eingesetzt werden. Patienten, die auf die Induktionstherapie ansprachen (CR oder PR), wurden in der Erhaltungsphase mit dem jeweiligen Antikörper als Monotherapie bis zu zwei Jahre oder Krankheitsprogression behandelt. Patienten, bei denen die Erkrankung nach der Induktionsphase lediglich stabil war (SD), wurden über zwei Jahre hinsichtlich der Progression analog der Patienten unter Erhaltungstherapie beobachtet (Beobachtungsphase). Ein Crossover war nicht erlaubt. Patienten, welche die Induktionstherapie aufgrund von Toxizität oder eines anderen Grundes abbrachen, wurden aus der Studie ausgeschlossen und gingen direkt in die Nachbeobachtung über.

Das Verabreichungsschema von Obinutuzumab und Rituximab in der Induktionstherapie war abhängig von der begleitenden Chemotherapie (siehe Tabelle 4-11 bis Tabelle 4-16). Patienten, die am Ende der Induktionsphase eine CR oder PR erreichten, erhielten entsprechend ihrer Induktionstherapie Obinutuzumab (1.000 mg) oder Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) als Erhaltungstherapie jeden zweiten Monat über eine Dauer von zwei Jahren oder bis zur Krankheitsprogression (10).

Prämedikation, Prophylaxe eines möglichen Tumorlyse-Syndroms und Einsatz von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF, Granulocyte-Colony Stimulating Factor) wurden gemäß Fachinformation bzw. Studienprotokoll durchgeführt (1, 10).

### **Übertragbarkeit Versorgungskontext**

Patienten in GALLIUM waren zu einem leicht überwiegenden Anteil weiblichen Geschlechts (G-Chemo: 52,9 %, R-Chemo: 53,4 %) und im Mittel etwa 58,2 (G-Chemo) bzw. 57,7 Jahre (R-Chemo) alt. Gemäß Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) aus 2017 liegt der Anteil der weiblichen Patienten in der Versorgung bei 53% (49). Die DGHO-Leitlinie beschreibt das mittlere Alter von FL-Patienten als zwischen 60 und 65 Jahren liegend und mit einer breiten Altersspanne (5). Zudem war die ethnische Zugehörigkeit von 81,0 % (G-Chemo) bzw. 80,0 % (R-Chemo) der Patienten in GALLIUM kaukasisch.

Bei Studieneinschluss wiesen nahezu alle Patienten (G-Chemo: 97,5 %, R-Chemo: 95,8 %) einen Allgemeinzustand (ECOG PS) von 0 - 1 auf. Im Tumorregister Lymphatische Neoplasien (TLN) hatten im Vergleich dazu 92,6 % der Patienten einen ECOG 0 – 1 (50). Die meisten Patienten in GALLIUM (G-Chemo: 91,0 %, R-Chemo: 90,7 %) befanden sich in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium (Ann-Arbor-Klassifikation), davon 56,4 % (G-Chemo) bzw. 55,9 % (R-Chemo) in Stadium IV und 34,6 % (G-Chemo) bzw. 34,8 % (R-Chemo) in Stadium III. Auch im TLN befand sich die deutliche Mehrheit (79,3 %) im fortgeschrittenen Stadium (Stadium IV: 55,4 %, Stadium III: 23,9 %) (50). Bei 65,2 % (G-Chemo) bzw. 65,9 % (R-Chemo) der Patienten in GALLIUM lag zudem ein extranodaler Befall vor (50). Im Vergleich dazu berichtet das TLN (für alle iHNL) für 60,5 % der Patienten zu Beginn der Erstlinienbehandlung einen extranodalen Befall (50).

Sowohl die demografischen als auch die krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten aus GALLIUM sind mit Daten aus der Versorgung vergleichbar. Entsprechend ist von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse aus GALLIUM auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
GALLIUM (BO21223)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

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

Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz lag vor. Die Zuteilung eines Patienten zu einer Behandlungsgruppe erfolgte nach der Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien durch ein IxRS. Die Patienten wurden nach den folgenden Merkmalen stratifiziert: Chemotherapie-Regime (CHOP, CVP, Benda), FLIPI (niedrig, intermediär, hoch) und geografische Region (Westeuropa, Osteuropa, Süd- und Zentralamerika, Nordamerika, andere). Aufgrund der stratifizierten Zuteilung war die begleitende Chemotherapie während der Induktion zwischen den Gruppen gleich verteilt. Ein Wechsel zwischen den Therapiearmen war zu keinem Zeitpunkt erlaubt.

Die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier bezieht sich auf die Population der Patienten mit FL. Diese Einschränkung auf einen Teil der Studienpopulation stellt keine Ver-

letzung des ITT-Prinzips dar, da es sich um eine präspezifizierte Subgruppe mit separater Randomisierung innerhalb von GALLIUM handelt. Für diese Gruppe gibt es einen präspezifizierten Analyseplan. Ein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial wird daher ausgeschlossen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aufgrund der zwischen den Gruppen unterschiedlichen Behandlungsschemata (gewichtsbasierte im Vergleich zu konstanter Dosierung, unterschiedliche Dosierungsschemata für Obinutuzumab, Rituximab und Chemotherapie) sowie der bekannten Verträglichkeitsprofile von Verum, Vergleichstherapie und Prämedikation war eine Verblindung der Patienten und Prüfarzte nicht realistisch, und wäre mit erheblichen, den Patienten nicht zumutbaren, Belastungen verbunden gewesen.

#### 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 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
Endpunkt	OS	PFS (Bewertung durch IRC)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym)	Generelle Verträglichkeit Spezifische Verträglichkeit
GALLIUM (BO21223)	ja	ja	ja	ja

##### 4.3.1.3.1 Endpunkte für die Patientenpopulation mit follikulärem Lymphom – 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 4-25: Operationalisierung von OS

Studie	Operationalisierung
GALLIUM (BO21223)	<p>OS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache (d.h. Todeszeitpunkt minus Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag).</p> <p>Erhebung: Patienten, die am Ende der Erhaltungs- oder Beobachtungsphase keinen Progress oder Rezidiv zeigen (25 Monate nach Tag 1 der Chemoimmuntherapie), werden weitere fünf Jahre beobachtet. Nach Abschluss der fünfjährigen Nachbeobachtung oder Eintritt einer Krankheitsprogression werden die Patienten hinsichtlich des Überlebens in der erweiterten Nachbeobachtung beobachtet. Patienten mit Progression gehen direkt in die erweiterte Nachbeobachtung über. Bei Patienten ohne Progression, welche die protokollspezifische Behandlung abbrechen und eine neue Anti-Lymphom-Therapie (NALT) beginnen, wird das OS nachverfolgt. Die Patienten werden alle drei Monate über drei Jahre und anschließend alle sechs Monate über zwei Jahre nachbeobachtet. Während der erweiterten Nachbeobachtung sind Visiten im Abstand von sechs Monaten geplant.</p> <p>Zensurierung: 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>Es werden die Daten für die FL-Population berichtet.</p> <p>Datenschnitte: 31.01.2016 und 03.03.2017.</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 OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GALLIUM (BO21223)	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 erfolgt mit Kenntnis der Studientherapie. Da es sich bei OS um einen objektiven Parameter handelt, ergeben sich durch das offene Design keine Verzerrungsaspekte.

Die Analyse von OS für die FL-Population folgt dem ITT-Prinzip mit einer adäquaten Zensurierung der noch lebenden Patienten zum letzten Beobachtungszeitpunkt. Da Patienten mit FL und Patienten mit MZL separat randomisiert wurden, ergeben sich keine Verzerrungsaspekte. Ein Wechsel zwischen den Therapiearmen ist zu keinem Zeitpunkt erlaubt.

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

Sonstige verzerrungsrelevante Aspekte wurden nicht identifiziert.

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

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Gesamtüberleben (OS)</b>					
<b>Datenschnitt</b>	<b>G-Chemo</b>		<b>R-Chemo</b>		<b>G-Chemo vs. R-Chemo</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 (31.01.2016)	35/601 (5,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	46/601 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,49; 1,17] 0,2075
Datenschnitt (03.03.2017)	48/601 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	56/601 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,84 [0,57; 1,23] 0,3675

Statistik: Median basierend auf Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: Brookmeyer und Crowley Methode; Hazard Ratio und 95 %-KI: stratifiziertes Cox-Modell, p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test; Stratifizierungsfaktoren: Chemotherapie-Regime, FLIPI  
Population: FL-Population  
(%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; G/R-Chemo: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit Chemotherapie als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n. e: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; RCT: Randomized Controlled Trial  
Quelle: (29)

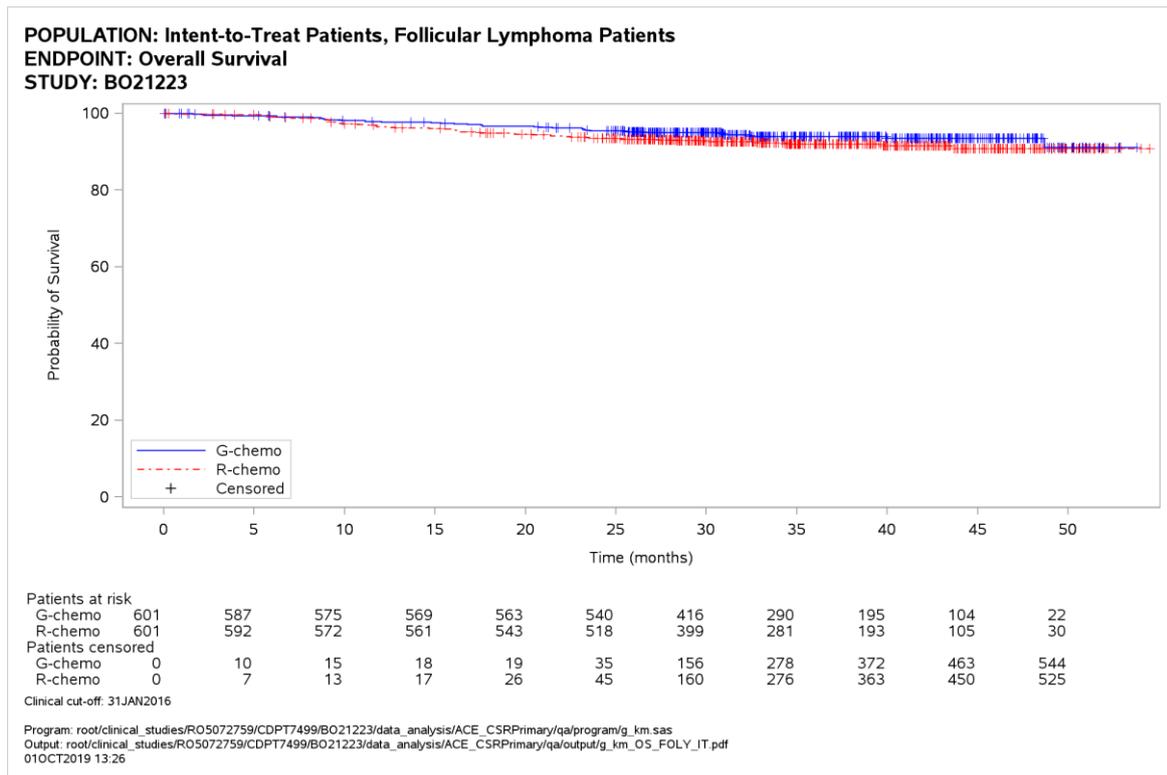


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS (Datenschnitt 31.01.2016)

Quelle: (29)

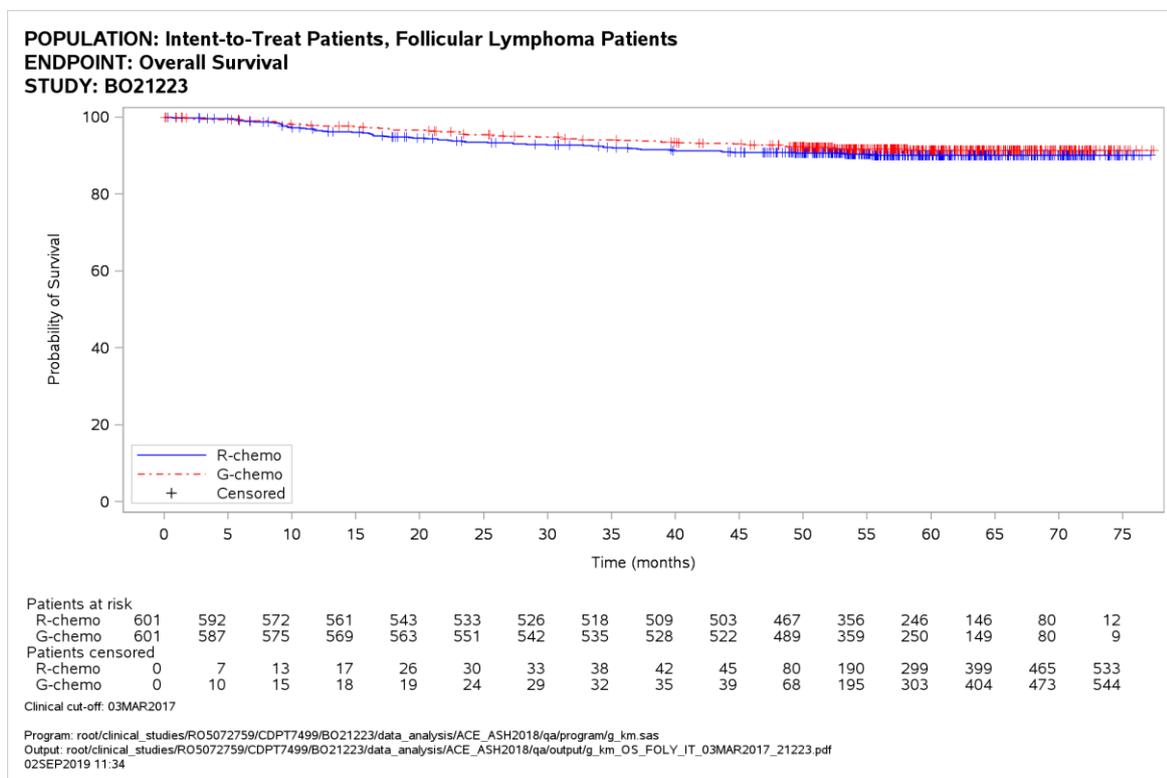


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS (Datenschnitt 03.03.2017)

Quelle: (29)

Casulo et al. haben gezeigt, dass Patienten mit FL unterschiedliche Verläufe in Bezug auf das Sterberisiko in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des ersten Progresses erleben. Ein Progress innerhalb der ersten 24 Monate ab Diagnose (früher Progress bzw. POD 24) ist für Patienten mit einem aggressiveren Verlauf assoziiert und somit auch mit einer reduzierten Überlebenschance (Hochrisikogruppe). Diese Hochrisikogruppe umfasst laut Casulo et al. 18,7 % aller FL-Patienten. Weiter wird bei Casulo et al. die Überlebenschance für Patienten mit frühem Progress nach 5 Jahren auf 50 %, für Patienten mit spätem Progress (non-POD 24) auf 90 % geschätzt. (3)

Für GALLIUM wurden Analysen gemäß Casulo et al. durchgeführt. In diese Analysen flossen Patienten ein, welche maximal 6 Monate nach Diagnose randomisiert worden waren, sowie innerhalb der ersten 24 Monate ab Diagnose einen Progress erlitten hatten oder im Falle eines Progresses mindestens 24 Monate beobachtet worden waren. Als Progress wurde für GALLIUM die Bewertung nach IRC herangezogen.

Tabelle 4-28: Anteil Patienten mit frühem Progress zum Datenschnitt 10.09.2016 (Einteilung der Patienten mit frühem Progress nach PFS IRC zum Datenschnitt 10.09.2016) aus RCT

<b>Patienten mit frühem Progress</b>					
<b>Datenschnitt</b>	<b>G-Chemo</b>		<b>R-Chemo</b>		<b>G-Chemo vs. R-Chemo</b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>Progressionsrate in % [95 %-KI]</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>Progressionsrate in % [95 %-KI]</b>	<b>Vergleich der Progressionsraten [95 %-KI] p-Wert</b>
Datenschnitt (10.09.2016)	41/490 (8,4)	9,1 [6,45; 11,78]	68/474 (14,3)	15,4 [12,03; 18,76]	40,85 [14,8; 58,9] 0,0041

Methodik der Analyse: In die Analyse flossen nur die Patienten ein, welche bis maximal 6 Monate nach Diagnose randomisiert worden waren. Die Patienten mit frühem Progress (POD 24) umfassen alle Patienten, welche einen Progress (nach IRC) innerhalb der ersten 24 Monate ab Diagnose hatten. Patienten, welche keinen Progress erlitten und mindestens 24 Monate beobachtet wurden, fielen in die Gruppe der Patienten mit spätem Progress (non-POD 24). Die Progressionsraten wurden mittels der Kaplan-Meier Methode zum Zeitpunkt 2 Jahre ermittelt. Ausgewertet wurde die Zeit ab Diagnose bis zur Progression oder bis zum Tod aufgrund von Progression. Alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch keine Progression erlitten hatten und zudem weniger als 24 Monate ab Diagnose beobachtet wurden, wurden mit dem letzten Datum zensiert, zu dem sie noch progressionsfrei waren. Patienten, die aufgrund einer anderen Ursache als Progression verstarben, wurden mit dem Todesdatum zensiert.  
Statistik: basierend auf Kaplan-Meier-Methode; p-Wert mittels Z-Test ermittelt  
Population: FL-Population  
(%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; G/R-Chemo: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit Chemotherapie als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten noch unter Risiko;  
Quelle: (29)

Der letzte Patient wurde am 5. Juni 2014 in die Studie eingeschlossen. Somit waren im September 2016 bereits alle Patienten 24 Monate beobachtet worden und die Einteilung in Patienten mit frühem (POD 24) bzw. spätem Progress (non-POD 24) zum Datenschnitt 10. September 2016 bereits final. Für die vorliegende Untersuchung wurde daher die Einteilung auf Basis des PFS nach IRC zum Datenschnitt 10. September 2016 zugrunde gelegt.

Die Rate der POD 24-Patienten liegt unter G-Chemo bei 9,1%, unter R-Chemo bei 15,4% und wird durch G-Chemo im Vergleich zu R-Chemo statistisch signifikant um 40,85 % (95 % KI [14,8; 58,9];  $p=0,0041$ ) reduziert (29).

Tabelle 4-29: Landmark-OS-Analyse zum Datenschnitt 03.03.2017, Start ab 2 Jahre (Einteilung der Patienten mit frühem Progress nach PFS IRC zum Datenschnitt 10.09.2016)

<b>OS von Patienten mit frühem Progress im Vergleich zu Patienten mit spätem Progress</b>			
<b>Datenschnitt</b>	<b>POD 24</b>	<b>non-POD 24</b>	<b>POD 24 vs. non-POD 24</b>
	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert</b>
Datenschnitt (03.03.2017)	18/82 (22,0)	19/742 (2,6)	10,65 [5,34; 21,24] <0,0001

Methodik der Analyse: Es handelt sich bei dieser Analyse um eine Landmark-Analyse mit dem Landmark-Zeitpunkt 24 Monate. Dabei wurden Patienten betrachtet, welche maximal 6 Monate nach Diagnose randomisiert sowie mindestens 24 Monate beobachtet worden waren. Die Gruppe der Patienten mit frühem Progress umfasst Patienten, die einen Progress innerhalb von 24 Monaten ab Diagnose erlitten, sowie mindestens 24 Monate beobachtet worden waren. Die Gruppe der Patienten mit spätem Progress umfasst Patienten, die keinen Progress erlitten, sowie mindestens 24 Monate beobachtet worden waren. Ausgewertet wurde die Zeit ab Diagnose plus 2 Jahre bis zum Tod jedweder Ursache. Patienten, die verstorben sind, zuvor jedoch keine Progression erlitten hatten, wurden durch den Start der Landmark Analyse zum Zeitpunkt 2 Jahre nach Diagnose aus der Analyse ausgeschlossen. Alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht verstorben waren, wurden mit dem Datum, an dem sie nachweislich noch lebten, zensiert.

Statistik: basierend auf Kaplan-Meier-Methode; p-Wert mittels Z-Test ermittelt

Population: FL-Population

(%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; G/R-Chemo: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit Chemotherapie als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten noch unter Risiko;

Quelle: (29)

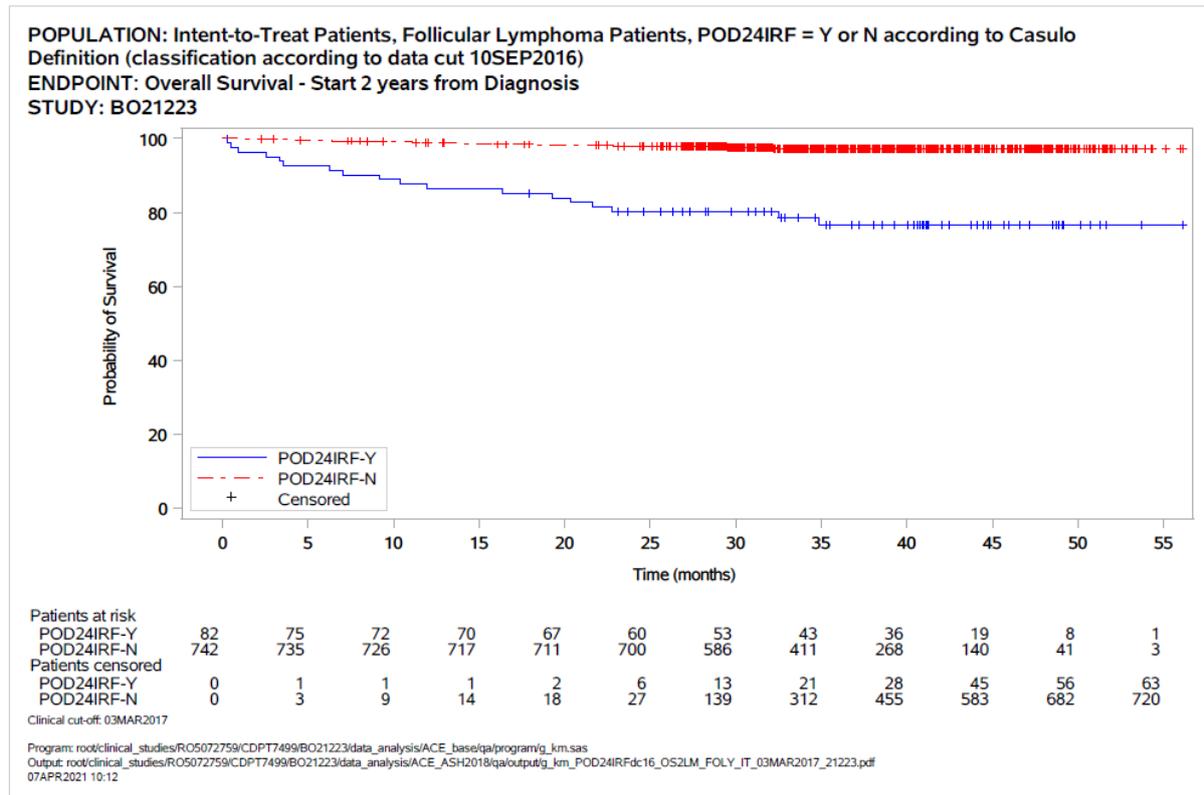


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Landmark-OS-Analyse (Datenschnitt 03.03.2017), Start ab 2 Jahre (Einteilung der Patienten mit frühem Progress nach PFS IRC zum Datenschnitt 10.09.2016)

Quelle: (29)

Für die Landmark-Analyse wurde der Zeitpunkt 24 Monate gewählt, da ab diesem Zeitpunkt die Einteilung der Patienten mit frühem bzw. spätem Progress möglich ist und damit die Teilung der Population vorliegt. Die Landmark-Analyse stützt die Aussagen von Casulo et al., dass Patienten mit frühem Progress eine schlechtere Prognose in Bezug auf das Gesamtüberleben haben (HR = 10,65 entspricht einem ca. 10-fach erhöhten Risiko).

Betrachtet man alle Todesfälle in der Population der Patienten mit frühem Progress, so sind 43 von 109 POD 24-Patienten verstorben. Dies entspricht einer Mortalität von 39,5 % (siehe Anhang 4-G).

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

Nicht zutreffend.

Dies gilt für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte.

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

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

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von PFS (Bewertung durch IRC)

Studie	Operationalisierung
GALLIUM (BO21223)	<p>Das PFS beurteilt durch ein IRC bzw. durch den Prüfarzt (primärer Endpunkt der Studie), ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Fortschreiten der Erkrankung (Progression), symptomatischer Verschlechterung, Transformation in ein aggressives Lymphom oder Tod unabhängig von der Ursache (10).</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><u>PFS (Bewertung durch IRC)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das durch ein IRC ermittelte PFS bei Patienten mit FL ist im Protokoll als sekundärer Endpunkt definiert.</li> <li>• Die Auswertung durch das IRC umfasst zwei Stufen. In der ersten Stufe bewerten zwei Radiologen unabhängig voneinander die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren (CT, MRT und/oder <sup>18</sup>F-Fluorodesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomografie [FDG-PET]). In der zweiten Stufe werden die Ergebnisse von einem Hämato-Onkologen evaluiert, der zusätzlich Zugang zu Laborergebnissen und den Ergebnissen der klinischen Untersuchung hat. Das Ergebnis der zweiten Stufe wird zur finalen Beurteilung des Ansprechens herangezogen (10).</li> <li>• Die Bewertung stützt sich auf folgende Informationen aus Pflichtvisiten: klinische Daten zu vorangegangenen und in der Studie angeordneten bildgebenden Verfahren und technischen Prozeduren wie Biopsien, Ergebnisse der Knochenmarkbiopsien, Angaben zu B-Symptomen, Ergebnisse der klinischen Untersuchungen, Ergebnisse von CT, MRT und/oder FDG-PET Untersuchungen.</li> </ul> <p>Hierzu werden die Kriterien der modifizierten Version der „Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma“ nach Cheson herangezogen (48).</p> <p>Folgende Kriterien sind zur Bewertung eines Rezidivs (nach CR) oder einer Krankheitsprogression (nach PR oder CR) im Prüfplan festgelegt:</p> <p>Lymphknoten werden als pathologisch eingestuft, wenn diese in der Längsachse 1,5 cm überschreiten (unabhängig von der Querachse) oder in der Längsachse bei 1,1 – 1,5 cm gleichzeitig in der Querachse 1 cm überschreiten. Lymphknoten mit einer Größe von 1 cm × 1 cm werden nicht als pathologisch bewertet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auftreten jeder neuen Läsion (&gt; 1,5 cm im Durchmesser) während der Therapie oder zu Therapieende, auch wenn die Größe anderer Läsionen abgenommen hatte.</li> <li>• Mindestens 50 %ige Zunahme der Summe der Produkte der Durchmesser (SPD, Sum of the product of the diameters) bezogen auf den Nadir irgendeines der zuvor betroffenen Lymphknoten, eines einzelnen betroffenen Lymphknotens oder der Größe anderer Läsionen (z. B. Milz oder hepatische Läsionen). Ein Lymphknoten &lt; 1,0 cm (kürzester Durchmesser) muss 50 % auf eine Größe von 1,5 × 1,5 cm oder &gt; 1,5 cm in der längsten Ausrichtung zunehmen, um als Progression gewertet zu werden.</li> <li>• Mindestens 50 %ige Zunahme der Längsachse eines einzelnen zuvor identifizierten Knotens mit einer Größe von &gt; 1,0 cm in der kürzesten Ausrichtung.</li> <li>• Eine FDG-PET war für die Feststellung einer Progression nicht erforderlich.</li> </ul> <p>Extranodale Läsionen sollen wie nodale Läsionen bewertet werden. Folgende Kriterien sind für <u>Nicht-Zielläsionen</u> definiert:</p> <p>Eine signifikante Zunahme eines vorhandenen Pleuraergusses, Aszites oder anderer Flüssigkeitsansammlungen, die als Nicht-Zielläsionen zu dokumentieren sind, sind für eine Progression auch ohne zytologischen Nachweis der Malignität hinreichend.</p>

- Zu jedem Zeitpunkt ist zu überprüfen, ob Ergüsse oder Aszites vorhanden sind und im Falle einer signifikanten Volumenzunahme ist bei Fehlen einer benignen Ursache eine Progression zu dokumentieren.
- Signifikante neue Ergüsse, Aszites oder Flüssigkeitsansammlungen, die aus radiologischer Sicht auf Malignität hinwiesen, sollen als neue Läsionen erfasst werden.
- Im Falle der Durchführung einer FDG-PET (nicht obligat) zur Remissionsbeurteilung wird das Ansprechen auf die Therapie jeweils mit und ohne Hinzunahme des Positronen-Emissions-Tomografie (PET)-Ergebnisses dokumentiert. Die Ergebnisse der Remissionsbeurteilung mittels FDG-PET werden explorativ ausgewertet.

Eine histologische Transformation zum Zeitpunkt der ersten Progression ist durch das Auftreten diffuser Zonen großer Lymphomzellen innerhalb der nodalen und extranodalen Läsionen definiert. Diese soll zum Zeitpunkt der Progression durch eine Biopsie oder einen zytologischen Test gesichert werden. Die Analyse ist auf Patienten beschränkt, bei denen eine Biopsie zum Zeitpunkt der Progression vorliegt.

Die Prüfarzte sollen dokumentieren, ob die Diagnose einer Progression auf den Ergebnissen nicht bildgebender Verfahren beruht (z. B. Laborergebnisse, Knochenmarksbefund, Symptome, körperliche Untersuchung, Biopsie, etc.).

Eine Verschlechterung der Symptomatik oder Transformation der Erkrankung wird immer als Progression gewertet (ergänzt in SAP V2 Amendment vom 12.04.2016) (10).

#### Erhebung des Tumorstatus

- Baseline Tumorerhebung innerhalb von 35 Tagen vor der Randomisierung
- Während der Induktionsphase wird der Tumorstatus innerhalb von 14 Tagen vor Tag 1 (Studientag 85) des vierten (Benda) bzw. des fünften Zyklus (CHOP und CVP) vollständig erhoben. Zu diesem Zeitpunkt werden bildgebende Verfahren (CT) eingesetzt, die Patienten werden körperlich untersucht, B-Symptome werden erfasst und Laborparameter ermittelt.
- Vollständige Erhebung des Tumorstatus bei Ende der Induktion innerhalb von 6 – 8 Wochen nach Tag 1 des letzten Zyklus (Studientage 190 – 204).
- Während der Erhaltungs-/Beobachtungsphase wird der Tumorstatus in Monat 4, 8, 12 und 18 ( $\pm$  14 Tage bezogen auf Tag 1 des letzten Zyklus) vollständig erhoben. Eine Follow-up Untersuchung ist innerhalb von 35 Tagen nach der letzten Dosis der Immuntherapie (etwa 25 Monate nach Tag 1 des letzten Zyklus) oder dem Datum der Entscheidung, die Therapie/Beobachtung abubrechen, vorgesehen.
- In der Nachbeobachtungsphase wird der Tumorstatus während der ersten drei Jahre halbjährlich und während der letzten beiden Jahre jährlich erhoben. Während der erweiterten Nachbeobachtung (bis etwa 10,2 Jahre nach Einschluss des ersten Patienten) werden die Patienten mit stabiler Erkrankung weiter hinsichtlich einer Krankheitsprogression überwacht.
- Im Falle eines Verdachts auf Krankheitsprogression muss zu jedem Zeitpunkt der Tumorstatus inklusive CT vollständig erhoben werden.

#### Zensierung

- Als Zensierungszeitpunkt wird der Zeitpunkt der letzten Erhebung des Tumorstatus berücksichtigt. Falls der Tumorstatus nach Baseline nicht bekannt ist, wird der Patient einen Tag nach der Randomisierung zensiert.

Es werden die Daten für die FL-Population berichtet.

Datenschnitt: 31.01.2016.

*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 PFS (Bewertung durch IRC) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GALLIUM (BO21223)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Der Endpunkt wird durch das IRC beurteilt. Dieses bewertet die Ergebnisse der Bildgebung (CT, Positronen-Emissions-Tomografie-Computertomographie (PET-CT), MRT) verblindet und unabhängig von den Beurteilungen der Prüfarzte. Der Endpunkt ist entsprechend der „Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma“ nach Cheson adäquat operationalisiert (48). Zusätzlich wird eine Transformation der Erkrankung als Progression gewertet.

Die Analyse von PFS folgte für die FL-Population dem ITT-Prinzip mit einer adäquaten Zensurierung der Patienten ohne PFS-Ereignis.

Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgen 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 4-32: Ergebnisse für PFS (Bewertung durch IRC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Progressionsfreies Überleben (PFS) (Bewertung durch IRC)</b>					
<b>Datenschnitt</b>	<b>G-Chemo</b>		<b>R-Chemo</b>		<b>G-Chemo vs. R-Chemo</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 (31.01.2016)	93/601 (15,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	125/601 (20,8)	51,2 [47,1; n. e.]	0,71 [0,54; 0,93] 0,0138
<b>Ergänzende Analysen PFS</b>					
Zeit von der Randomisierung bis Rezidiv <sup>a</sup>	69/601 (11,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	106/601 (17,6)	51,2 [51,2; n. e.]	0,63 [0,47; 0,86] 0,0031
Zeit von der Randomisierung bis Tod <sup>b</sup>	24/601 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/601 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,14 [0,62; 2,10] 0,6686
Statistik: Median basierend auf Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: Brookmeyer und Crowley Methode; Hazard Ratio und 95 %-KI: stratifiziertes Cox-Modell, p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test; Stratifizierungsfaktoren: Chemotherapie-Regime, FLIPI 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: FL-Population (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; G/R-Chemo: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit Chemotherapie als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; IRC: Unabhängiges Bewertungsgremium (Independent review committee); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n. e.: nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomized Controlled Trial Quelle: (29)					

Die Ergebnisse des unabhängigen Bewertungsgremiums (PFS [Bewertung durch IRC]) sind konsistent mit den Ergebnissen der von den Prüfarzten durchgeführten Bewertungen (PFS [Bewertung durch INV]) (10).

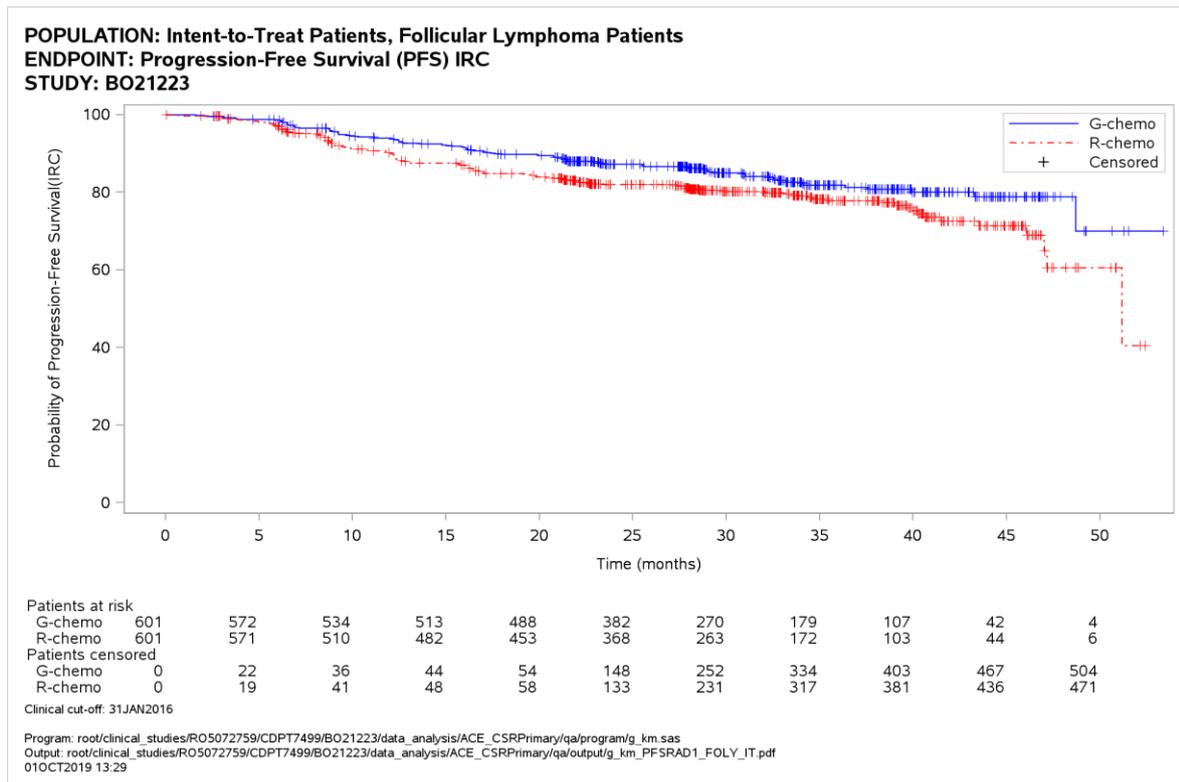


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS (Bewertung durch IRC) (Datenschnitt 31.01.2016)

Quelle: (29)

### *Anteil der Patienten mit frühem Progress*

Für GALLIUM wurden Analysen zum frühen Progress gemäß Casulo et al. durchgeführt (3). In diese Analysen flossen Patienten ein, welche maximal 6 Monate nach Diagnose randomisiert worden waren, sowie innerhalb der ersten 24 Monate ab Diagnose einen Progress erlitten hatten oder im Falle keines Progresses mindestens 24 Monate beobachtet worden waren. Als Progress wurde für GALLIUM die Bewertung nach IRC herangezogen.

Tabelle 4-33: Anteil der Patienten mit frühem Progress zum Datenschnitt 10.09.2016 (Einteilung der Patienten mit frühem Progress nach PFS IRC zum Datenschnitt 10.09.2016)

<b>Patienten mit frühem Progress</b>					
<b>Datenschnitt</b>	<b>G-Chemo</b>		<b>R-Chemo</b>		<b>G-Chemo vs. R-Chemo</b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>Progressionsrate in % [95 %-KI]</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>Progressionsrate in % [95 %-KI]</b>	<b>Vergleich der Progressionsraten [95 %-KI] p-Wert</b>
Datenschnitt (10.09.2016)	41/490 (8,4)	9,1 [6,45; 11,78]	68/474 (14,3)	15,4 [12,03; 18,76]	40,85 [14,8; 58,9] 0,0041

Methodik der Analyse: In die Analyse flossen nur die Patienten ein, welche bis maximal 6 Monate nach Diagnose randomisiert worden waren. Die Patienten mit frühem Progress (POD 24) umfassen alle Patienten, welche einen Progress (nach IRC) innerhalb der ersten 24 Monate ab Diagnose hatten. Patienten, welche keinen Progress erlitten und mindestens 24 Monate beobachtet wurden, fielen in die Gruppe der Patienten mit spätem Progress (non-POD 24). Die Progressionsraten wurden mittels der Kaplan-Meier Methode zum Zeitpunkt 2 Jahre ermittelt. Ausgewertet wurde die Zeit ab Diagnose bis zur Progression oder bis zum Tod aufgrund von Progression. Alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch keine Progression erlitten hatten und zudem weniger als 24 Monate ab Diagnose beobachtet wurden, wurden mit dem letzten Datum zensiert, zu dem sie noch progressionsfrei waren. Patienten, die aufgrund einer anderen Ursache als Progression verstarben, wurden mit dem Todesdatum zensiert. Statistik: basierend auf Kaplan-Meier-Methode; p-Wert mittels Z-Test ermittelt

Population: FL-Population

(%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; G/R-Chemo: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit Chemotherapie als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten noch unter Risiko;

Quelle: (29)

Der letzte Patient wurde am 5. Juni 2014 in die Studie eingeschlossen und somit waren im September 2016 bereits alle Patienten 24 Monate beobachtet worden. Damit ist die Einteilung in Patienten mit frühem bzw. spätem Progress zum Datenschnitt 10. September 2016 final. Für die vorliegende Untersuchung wurde die Einteilung auf Basis des PFS nach IRC zum Datenschnitt 10. September 2016 zugrunde gelegt.

Die Rate der Patienten mit frühem Progress (POD 24) liegt unter G-Chemo bei 9,1%, unter R-Chemo bei 15,4% und wird durch G-Chemo im Vergleich zu R-Chemo statistisch signifikant um 40,85 % (95 % KI [14,8; 58,9]; p=0,0041) reduziert (29).

#### 4.3.1.3.1.3 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 4-34: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym)

Studie	Operationalisierung
GALLIUM (BO21223)	<p>Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit dem FACT-Lym Fragebogen (Version 4), einem krankheitsspezifischen Messinstrument für Lymphom-Patienten. FACT-Lym wurde 2013 in einer Studie in den USA bei Patienten mit NHL validiert (22). Er beinhaltet den generischen Kernfragebogen 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-LymS; 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 (22, 24).</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Patienten füllen die PRO-Fragebögen an Tag 1 des ersten Chemotherapie-Zyklus, Tag 1 des dritten Zyklus (Studientag 43 bei CVP und CHOP, Studientag 57 bei Benda) und zum Ende der Induktion (innerhalb von 6 – 8 Wochen nach Tag 1 des letzten Zyklus; Studientag 190 – 204) bzw. zur geplanten Visite für einen vorzeitigen Studienabbruch aus. Während der Erhaltungs-/Beobachtungsphase wird der FACT-Lym im zweiten und zwölften Monat (bezogen auf Tag des letzten Chemotherapie-Zyklus <math>\pm</math> 14 Tage) und zum Ende der Therapie/Beobachtung bzw. zur geplanten Visite für einen vorzeitigen Studienabbruch erhoben. Während der fünfjährigen Nachbeobachtungsphase füllen die Patienten die PRO-Fragebögen jeweils zum Ende des Jahres einmal jährlich aus. Der FACT-Lym wird auch während der ersten Visite nach einer Krankheitsprogression erhoben. Das Studienpersonal achtet darauf, dass die Fragebögen komplett ausgefüllt werden. Die Patienten füllen den Fragebogen zu jeder Visite vor dem ersten Arztkontakt und anderen studienspezifischen Maßnahmen aus (10). Dadurch wird sichergestellt, dass der Patient nicht durch externe Faktoren in seiner Beurteilung der Lebensqualität beeinflusst wird.</p> <p><u>Analyse:</u> Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2 zu finden.</p> <p>Es werden die Daten für die FL-Population berichtet.</p> <p>Datenschnitt: 31.01.2016.</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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GALLIUM (BO21223)	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 erfolgt mit Kenntnis der Studientherapie. Die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität folgt 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:

- Induktionsphase Zyklus 3, Tag 1
- Erhaltungsphase Monat 2
- Erhaltungsphase Monat 12

Die Auswahl dieser Erhebungszeitpunkte gewährleistet eine Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den unterschiedlichen Behandlungsphasen. Die Erhebungszeitpunkte Ende Induktion/Visite nach Behandlungsabbruch und Ende Erhaltungsphase werden nicht dargestellt, da zu beiden Zeitpunkten Bewertungen von vorzeitigen Studienabbrechern und Patienten, die regelhaft den Zeitpunkt erreichten, zusammengefasst sind. Es werden daher unterschiedliche Zeitpunkte aggregiert, die einen Vergleich nicht zulassen.

### 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 4-36).

Tabelle 4-36: Anteil der Patienten mit Bewertung zu den angegebenen Zeitpunkten (Datenschnitt 31.01.2016)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G und FACT-LymS) – Datenschnitt 31.01.2016							
Zeitpunkt	Subskala	G-Chemo (N=601)			R-Chemo (N=601)		
		n*	m	m/n %	n*	m	m/n %
Zyklus 3 Tag 1	FACT-LymS	590	508	86,1	598	532	89,0
	FACT-G	590	503	85,3	598	522	87,3
Erhaltungsphase Monat 2	FACT-LymS	582	406	69,8	587	375	63,9
	FACT-G	582	404	69,4	587	369	62,9
Erhaltungsphase Monat 12	FACT-LymS	567	423	74,6	559	385	68,9
	FACT-G	567	416	73,4	559	385	68,9

\*Patienten ohne Studienabbruch bzw. ohne Ereignisse Progress oder Tod vor dem angegebenen Zeitpunkt gingen in die Analyse ein.  
 FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale; FACT-G: FACT general; G/R Chemo: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit Chemotherapie als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; m: Anzahl Patienten mit Bewertung; n: Anzahl der Patienten, die den jeweiligen Erhebungszeitpunkt erreicht haben; N: Anzahl der Patienten in der -FL-Population;  
 Quelle: (29)

### 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 keinen über einen Zeitpunkt hinausgehenden signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen G-Chemo und R-Chemo (siehe Tabelle 4-37 und

Tabelle 4-38).

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-Lym) um die jeweilige MID aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.01.2016)

Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-Lym) – Datenschnitt 31.01.2016							
			G-Chemo	R-Chemo	G-Chemo vs. R-Chemo		
Zeitpunkt	Endpunkt	MID	Patienten mit Ereignis n/N (%)		RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
Zyklus 3 Tag 1	FACT-LymS	5	159/491 (32,4)	162/509 (31,8)	1,02 [0,85; 1,22] 0,8507	1,03 [0,78; 1,34]	0,006 [-0,052; 0,063]
	FACT-G	6	135/485 (27,8)	143/501 (28,5)	0,98 [0,80; 1,19] 0,805	0,95 [0,72; 1,26]	-0,007 [-0,063; 0,049]
Erhaltungsphase Monat 2	FACT-LymS	5	174/395 (44,1)	174/360 (48,3)	0,91 [0,78; 1,06] 0,2381	0,84 [0,63; 1,12]	-0,043 [-0,114; 0,028]
	FACT-G	6	153/394 (38,8)	151/355 (42,5)	0,91 [0,77; 1,09] 0,3025	0,86 [0,64; 1,15]	-0,037 [-0,107; 0,033]
Erhaltungsphase Monat 12	FACT-LymS	5	164/404 (40,6)	171/360 (47,5)	0,85 [0,73; 1,00] 0,0548	0,75 [0,56; 1,01]	-0,069 [-0,139; 0,001]
	FACT-G	6	162/398 (40,7)	150/360 (41,7)	0,98 [0,82; 1,16] 0,7878	0,95 [0,71; 1,28]	-0,010 [-0,08; 0,061]

Statistik: p-Wert mittels Wald-Test bestimmt; stratifizierte Analyse, Stratifizierungsfaktoren: Chemotherapie-Regime, FLIPI  
 (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale; FACT-G: FACT general; G/R-Chemo: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit Chemotherapie als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important difference; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko G-Chemo vs. R-Chemo  
 Quelle: (29)

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-Lym) um die jeweilige MID aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31.01.2016)

Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-Lym) – Datenschnitt 31.01.2016							
			G-Chemo	R-Chemo	G-Chemo vs. R-Chemo		
Zeitpunkt	Endpunkt	MID	Patienten mit Ereignis n/N (%)		RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
Zyklus 3 Tag 1	FACT-LymS	5	53/491 (10,8)	73/509 (14,3)	0,75 [0,54; 1,05] 0,0927	0,74 [0,51; 1,08]	-0,035 [-0,076; 0,006]
	FACT-G	6	132/485 (27,2)	126/501 (25,1)	1,08 [0,88; 1,33] 0,4606	1,12 [0,84; 1,49]	0,021 [-0,034; 0,076]
Erhaltungsphase Monat 2	FACT-LymS	5	35/395 (8,9)	32/360 (8,9)	1,00 [0,63; 1,58] 0,9892	0,97 [0,59; 1,60]	0,000 [-0,041; 0,04]
	FACT-G	6	75/394 (19,0)	70/355 (19,7)	0,97 [0,72; 1,29] 0,8133	0,96 [0,67; 1,39]	-0,007 [-0,064; 0,05]
Erhaltungsphase Monat 12	FACT-LymS	5	44/404 (10,9)	37/360 (10,3)	1,06 [0,70; 1,60] 0,7835	1,12 [0,70; 1,78]	0,006 [-0,038; 0,05]
	FACT-G	6	86/398 (21,6)	67/360 (18,6)	1,16 [0,87; 1,55] 0,3059	1,22 [0,85; 1,74]	0,030 [-0,027; 0,087]

Statistik: p-Wert mittels Wald Test bestimmt; stratifizierte Analyse, Stratifizierungsfaktoren: Chemotherapie-Regime, FLIPI  
 (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale; FACT-G: FACT general; G/R Chemo: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit Chemotherapie als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important difference; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko G-Chemo vs. R-Chemo  
 Quelle: (29)

**4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit – RCT**

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
GALLIUM (BO21223)	<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, Rituximab und/oder Chemotherapie) erhalten haben. Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen nach der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation zugeteilt („as-treated“ Prinzip). Patienten, die mindestens eine Dosis Obinutuzumab erhielten, wurden im G-Chemo-Arm (N=595) analysiert und Patienten, die ausschließlich Chemotherapie und/oder Rituximab erhielten, wurden im R-Chemo-Arm (N=597) 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: 18.1 kodiert.</p> <p>Die UE werden 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 NCI-CTCAE und wurde detailliert im elektronischer 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> <p><b>Spezifische Verträglichkeit</b></p> <p><u>Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen nach MedDRA (als Systemorganklassen (SOC, System organ class) und bevorzugte Begriffe (PT, Preferred terms))</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE, die mit einer Inzidenz von <math>\geq 10</math> % in einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>• Schwere UE (Grad <math>\geq 3</math>), die mit einer Inzidenz von <math>\geq 5</math> % in einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>• SUE, die mit einer Inzidenz von <math>\geq 5</math> % in einem Studienarm aufgetreten sind</li> </ul>

**Abbruchgründe (UE):**

Deskriptive tabellarische Auflistung der Abbruchgründe nach SOC und PT

A priori definierte unerwünschte Ereignisse von speziellem 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, standardisierter MedDRA Abfragen (Queries) (SMQ) sowie zusätzlich speziell definierter 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 und parasitäre Erkrankungen)
Schwerwiegende Infektionen	Infektionen, die schwerwiegend waren (Operationalisierung s. oben)
Hepatitis B-Virus (HBV) Reaktivierung	Sobald eine der folgenden Kriterien erfüllt ist: - alle UE, die gemäß eCRF-Seite als Hepatitis B-Reaktivierung definiert werden - Anstieg der HBV Desoxyribonukleinsäure (DNS) nach Studienbeginn ( $\geq 100$ IU/ml)
Tumorlysesyndrom (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: HLGT (High level group term) Infektionen und Entzündungen des zentralen Nervensystems HLGT Enzephalopathien, HLT (High level term) Polyomavirus Infektionen, PT Polyomavirus Test positiv, HLT Demyelinisierung-Störungen, PT Slow Virus Infektion
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 NALT begonnen hatte):

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

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

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

Datenschnitt: 03.03.2017

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GALLIUM (BO21223) UE, Behandlungsabbruch wegen UE	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
GALLIUM (BO21223) UE Grad $\geq 3$ , SUE	niedrig	nein	nein	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Die Analyse der Verträglichkeit erfolgte adäquat auf der Basis der Patienten mit mindestens einer Studienmedikationsgabe gemäß dem "as-treated"-Prinzip (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 werden durch den Prüfarzt mit Kenntnis der Studienbehandlung erhoben. Eine Beeinflussung der Studienergebnisse zur Verträglichkeit durch Kenntnis der Studienbehandlung erscheint aufgrund der subjektiven Komponente hinsichtlich der Beurteilung des Schweregrades oder des Zusammenhangs mit der Behandlung prinzipiell für nicht schwere/nicht schwerwiegende UE möglich. Für UE Grad  $\geq 3$  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 bei diesen Endpunkten weder zu einer Verzerrung führt, noch, dass sich die Ergebnisse in ihrer Ausrichtung ändern. Für Endpunkte ohne entsprechende objektive Kriterien (UE jeglichen Grades und Behandlungsabbruch wegen UE) ist dies nicht gegeben, sodass hier eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann.

Im Verlauf der Studie wurden verschiedene Protokolländerungen zur Arzneimittelsicherheit implementiert. Protokolländerungen sind in großen onkologischen Studien üblich und stellen nicht per se eine Verzerrung dar. Die Änderungen betrafen u. a. die Prämedikation, prophylaktische und therapeutische Begleitmedikationen, die Beschreibung zusätzlicher Risiken und korrespondierender Maßnahmen, die erst nach Studienbeginn bekannt geworden waren, und eine Änderung der Anwendung der Antikörperinfusionen. Die Änderungen hatten keine studienspezifischen Gründe, sondern waren aufgrund neuer Erkenntnisse im Sinne der Patientensicherheit medizinisch notwendig oder spiegeln z. B. neue Leitlinienempfehlungen wider. Sie betrafen mehrheitlich beide Gruppen. Daher ist nicht davon auszugehen, dass sich die Ausrichtung der Ergebnisse ändert. Die einzigen identifizierten und potentiell relevanten Unterschiede zwischen G-Chemo und R-Chemo bestehen in den laut Fachinformationen unterschiedlichen Empfehlungen, im ersten Zyklus von G-CHOP prophylaktisch G-CSF einzusetzen, und Hinweisen zum Auftreten von Thrombozytopenien unter Obinutuzumab.

Weitere verzerrungsrelevante Aspekte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur Verträglichkeit 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.*

Tabelle 4-41: Ergebnisse für generelle Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 03.03.2017)

GALLIUM	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	G-Chemo	R-Chemo	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert
Patienten mit UE	594/595 (99,8)	592/597 (99,2)	0,007 [-0,001; 0,015]	5,02 [0,58; 43,07]	1,01 [1,00; 1,01]	0,1025
Patienten mit SUE	282/595 (47,4)	248/597 (41,5)	0,059 [0,002; 0,115]	1,27 [1,01; 1,59]	1,14 [1,00; 1,30]	0,0425
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	96/595 (16,1)	87/597 (14,6)	0,016 [-0,025; 0,057]	1,13 [0,82; 1,55]	1,11 [0,85; 1,45]	0,4549
Patienten mit nicht schweren UE (Grad 1 und 2)	129/595 (21,7)	169/597 (28,3)	-0,066 [-0,115; -0,017]	0,70 [0,54; 0,91]	0,77 [0,63; 0,93]	0,0086
Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3)	465/595 (78,2)	423/597 (70,9)	0,073 [0,024; 0,122]	1,47 [1,13; 1,91]	1,10 [1,03; 1,18]	0,0040
Patienten mit UE Grad 1	10/595 (1,7)	22/597 (3,7)	-0,020 [-0,038; -0,002]	0,45 [0,21; 0,95]	0,46 [0,22; 0,95]	0,0373
Patienten mit UE Grad 2	119/595 (20,0)	147/597 (24,6)	-0,046 [-0,093; 0,001]	0,77 [0,58; 1,01]	0,81 [0,66; 1,01]	0,0561
Patienten mit UE Grad 3	218/595 (36,6)	224/597 (37,5)	-0,009 [-0,064; 0,046]	0,96 [0,76; 1,22]	0,98 [0,84; 1,13]	0,7525
Patienten mit UE Grad 4	223/595 (37,5)	178/597 (29,8)	0,077 [0,023; 0,130]	1,41 [1,11; 1,80]	1,26 [1,07; 1,48]	0,0054
Patienten mit UE Grad 5	24/595 (4,0)	21/597 (3,5)	0,005 [-0,016; 0,027]	1,15 [0,63; 2,09]	1,15 [0,65; 2,04]	0,6405

Statistik: unstratifizierte Analyse; p-Wert mittels Wald Test bestimmt  
Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.  
Population: Safety-Population  
(%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; G/R-Chemo: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit Chemotherapie als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko G-Chemo vs. R-Chemo; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis  
Quelle: (29)

### Generelle Verträglichkeit

In GALLIUM trat unter Studienmedikation bei fast allen Patienten ein UE auf (G-Chemo: 99,8 %; R-Chemo: 99,2 %). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen vor (siehe Tabelle 4-41). SUE traten mit einer Inzidenz von 47,4 % im G-Chemo-Arm und 41,5 % im R-Chemo-Arm auf (siehe Tabelle 4-41). Diese Differenz ist statistisch signifikant zu Ungunsten von G-Chemo (RR 1,14; 95 %-KI [1,00; 1,30]; p=0,0425). In beiden Therapiearmen war die überwiegende Zahl an SUE im Studienverlauf reversibel oder abklingend (G-Chemo-Arm: 90,4 % vs. R-Chemo-Arm: 89,3 %) (29). Insgesamt lassen sich in G-Chemo und R-Chemo die meisten

SUE den SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes zuordnen (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 39). Die Anzahl an Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund von UE war in beiden Studienarmen vergleichbar (G-Chemo: 16,1 %; R-Chemo: 14,6 %).

UE von Grad  $\geq 3$  wurden bei 78,2 % der Patienten im G-Chemo-Arm und bei 70,9 % der Patienten im R-Chemo-Arm dokumentiert. Hieraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von G-Chemo (RR 1,10; 95 %-KI [1,03; 1,18];  $p=0,0040$ ) (siehe Tabelle 4-41). Bei 36,6 % der Patienten im G-Chemo-Arm und bei 37,5 % der Patienten im R-Chemo-Arm wurden UE Grad 3 festgestellt; hieraus ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-41). Grad 4 UE wurden mit einer Inzidenz von 37,5 % in G-Chemo im Vergleich zu 29,8 % in R-Chemo diagnostiziert. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zu Ungunsten der G-Chemo-Behandlung (RR 1,26; 95 %-KI [1,07; 1,48];  $p=0,0054$ ). Die erhöhte Inzidenz an Grad 4 UE lässt sich v. a. auf hämatologische Laborparameter (v. a. Neutropenien) zurückführen (29). Fast alle der Grad 3 UE (G-Chemo: 95,0 % vs. R-Chemo: 94,7 %) und Grad 4 UE (G-Chemo: 96,4 % vs. R-Chemo: 97,4 %) waren im Studienverlauf reversibel oder abklingend (29). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied bei Patienten mit Grad 5 UE vor (siehe Tabelle 4-41).

### Spezifische Verträglichkeit

Vorübergehend reduzierte Zellzahlen im Blut im Sinne einer Neutropenie oder Thrombozytopenie sind typische und durch den Wirkmechanismus bedingte Effekte einer Chemoimmuntherapie und stellen daher AESI für Gazyvaro dar (Neutropenie, SUE Neutropenie, verlängerte Neutropenie, spät einsetzende Neutropenie, Thrombozytopenie, akute Thrombozytopenie). Für diese Laborparameter erfolgt die Einteilung der Schweregrade im Wesentlichen auf Basis von Abweichungen der Absolutwerte vom definierten Labornormwert. Aus der angegebenen Schwere lässt sich nicht per se auf die Auswirkung für den Patienten schließen.

Die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ trat bei über der Hälfte der Studienteilnehmer in beiden Armen auf (G-Chemo: 61,5 % vs. R-Chemo: 55,4 %). Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von G-Chemo vor (RR 1,11; 95 %-KI [1,01; 1,22];  $p=0,0339$ ). Aus dieser SOC trat einzig der PT Thrombozytopenie signifikant häufiger im G-Chemo-Arm auf (G-Chemo: 12,4 % vs. R-Chemo: 8,0 %; RR 1,55; 95 %-KI [1,10; 2,18];  $p=0,0132$ ) (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 37). Es wurde in keinem der beiden Studienarme ein UE dieser SOC als Grad 5 dokumentiert (29). Schwere UE, die bei  $\geq 5$  % der Patienten mit statistisch signifikantem Unterschied dokumentiert wurden, waren Neutropenie (G-Chemo: 46,6 % vs. R-Chemo: 39,9 %; RR 1,17; 95 %-KI [1,02; 1,33];  $p=0,0202$ ) und Thrombozytopenie (G-Chemo: 6,1 % vs. R-Chemo: 2,8 %; RR 2,12; 95 %-KI [1,21; 3,74];  $p=0,0090$ ) (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 41). Eine Neutropenie ist medizinisch relevant, wenn sie gleichzeitig mit einem Infekt auftritt (z. B. als neutropene Infektion oder neutropene Sepsis) oder vom Prüfarzt als schwerwiegendes Ereignis eingestuft wird (z. B. aufgrund einer Hospitalisierung des Patienten). Die Inzidenzraten an schwerwiegenden Neutropenien (G-Chemo: 3,9 %; R-Chemo: 4,5 %) unterschieden sich nicht signifikant voneinander (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 28). Die als medizinisch relevant eingestuften schweren febrilen Neutropenien unterschieden sich statistisch ebenfalls nicht voneinander (G-Chemo: 7,4 %; R-Chemo: 4,7%) (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 41).

Ähnlich wie die Abweichungen vom Normbereich bei den hämatologischen Laborparametern stellen UE, die den Gastrointestinaltrakt betreffen, häufige und daher erwartete UE einer Chemoimmuntherapie dar, die vor allem auf die zytostatische Komponente zurückzuführen sind. Auch in GALLIUM wurden Ereignisse dieser SOC in beiden Behandlungsarmen sehr häufig dokumentiert (G-Chemo: 83,2 % vs. R-Chemo: 78,7 %). Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von G-Chemo vor (RR 1,06; 95 %-KI [1,00; 1,12];  $p=0,0499$ ) (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 37). Die überwiegende Mehrzahl dieser UE wurde als mild (Grad 1) (G-Chemo: 0/6 vs. R-Chemo 0/3) oder moderat (Grad 2) (G-Chemo: 2/6 vs. R-Chemo 3/3) eingestuft (29). Außer Diarrhoe (G-Chemo: 30,1 % vs. R-Chemo: 24,0 %) lag bei keinem weiteren PT eine Inzidenz  $\geq 10$  % mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen beiden Studienarmen vor (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 37). Die Imbalance im Auftreten von Diarrhoe wird maßgeblich durch UE Grad 1 und 2 verursacht. Die Anzahl an Grad 3 Diarrhoe (G-Chemo: 11/279 vs. R-Chemo: 13/209) und SUE (G-Chemo: 9/595 vs. R-Chemo: 7/597) war in beiden Armen vergleichbar und alle Ereignisse waren reversibel. In GALLIUM trat kein UE Diarrhoe vom Schweregrad 4 auf (29).

IRR sowie schwerwiegende IRR stellen häufige und erwartete UE bei Verabreichung monoklonaler Antikörper wie auch Chemotherapeutika dar und sind AESI von Obinutuzumab (10). IRR treten am häufigsten mit der ersten Infusion auf und werden bei Folgeinfusionen deutlich seltener beobachtet. Im G-Chemo-Arm waren IRR im ersten Zyklus am häufigsten (61,3 %), während im zweiten Behandlungszyklus die Inzidenz nur noch bei 12,2 % lag (29). Mit jedem weiteren Zyklus sank die Inzidenz weiter. Im G-Chemo-Arm traten IRR mit einer Inzidenz von 70,6 % im Vergleich zu 60,5 % im R-Chemo-Arm auf. Hieraus ergibt sich ein signifikanter Unterschied zu Ungunsten von G-Chemo (RR 1,17; 95 %-KI [1,07; 1,27];  $p=0,0003$ ) (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 27). Die überwiegende Mehrzahl der IRR war in beiden Behandlungsgruppen von leichtem (Grad 1) oder moderatem (Grad 2) Ausmaß (G-Chemo: 90,4 % vs. R-Chemo: 93,7 %) (29). Schwerwiegende IRR wurden bei 5,7 % der Patienten unter G-Chemo und 2,3 % der Patienten unter R-Chemo festgestellt. Hieraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von G-Chemo (RR 2,44; 95 %-KI [1,32; 4,49];  $p=0,0043$ ) (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 27). Jedes SUE IRR war reversibel (29). Keine IRR hatte einen fatalen Verlauf.

In der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ wurden zwischen beiden Behandlungsarmen signifikant unterschiedliche Inzidenzen bei den UE Schüttelfrost (G-Chemo: 17,3 %; R-Chemo: 9,9 %; RR 1,75; 95 %-KI [1,30; 2,36];  $p=0,0002$ ) und Fieber (G-Chemo: 28,7 %; R-Chemo: 22,1 %; RR 1,30; 95 %-KI [1,07; 1,58];  $p=0,0090$ ) zu Ungunsten von G-Chemo festgestellt (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 37). Beide UE stellen immunologisch vermittelte Reaktionen dar. Die erhöhte Inzidenz unter G-Chemo ist auf eine stärkere Aktivierung des Immunsystems im Vergleich zu R-Chemo zurückzuführen, welche durch den optimierten Wirkmechanismus begründet werden kann. Dies stellt die Basis für die überlegene Wirksamkeit dar. Die Mehrheit der in der Studie aufgetretenen Fälle von Schüttelfrost und Fieber waren leichter (Grad 1) oder moderater (Grad 2) Ausprägung (Schüttelfrost: G-Chemo: 97,6 % vs. R-Chemo: 93,1 %, Fieber: G-Chemo: 94,7 % vs. R-Chemo: 96,9 %)

(29). Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen G-Chemo und R-Chemo hinsichtlich Grad 3, Grad 4 und SUE (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 39 und 41) (29).

Infektionen traten bei 80,8 % der Patienten im G-Chemo-Arm und 73,7 % der Patienten im R-Chemo-Arm auf. Hieraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von G-Chemo (RR 1,10; 95 %-KI [1,03; 1,17];  $p=0,0034$ ) (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 37). In beiden Behandlungsarmen waren die meisten dieser Infektionen von leichtem (Grad 1) oder moderatem (Grad 2) Ausmaß (G-Chemo: 88,4 % vs. R-Chemo: 88,9 %) (29). Infektionen, die die Kriterien eines SUE erfüllten, traten mit ähnlicher Inzidenz in beiden Studienarmen auf (G-Chemo: 19,2 % vs. R-Chemo: 15,9 %) (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 39). Zwei Infektionen im R-Chemo-Arm und neun im G-Chemo-Arm waren UE vom Schweregrad 5 (29). Eine tödlich verlaufende Infektion im R-Chemo-Arm und vier tödliche Infektionen im G-Chemo-Arm traten erst nach Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie auf (29). Damit stellt die Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ die Kategorie dar, in der die meisten fatalen UE in der Sicherheitspopulation im G-Chemo-Arm dokumentiert wurden (G-Chemo: 1,5 % vs. R-Chemo: 0,3 %) (29). Die häufigste Grad 5 Infektion war die Pneumonie (G-Chemo: 4 vs. R-Chemo: 1). Alle übrigen Grad 5 Infektionen traten als Einzelfälle auf (29).

Herpes Zoster Infektionen, die durch eine Reaktivierung des Varizella-Zoster-Virus ausgelöst werden, sind mit einer Inzidenz von 10,6 % im G-Chemo-Arm aufgetreten. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vergleichsarm (6,7 %) (RR 1,58; 95 %-KI [1,08; 2,31];  $p=0,0181$ ) (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 37). Schwerwiegende Herpes Zoster Infektionen traten mit gleicher Inzidenz in beiden Studienarmen auf (G-Chemo: 8 vs. R-Chemo: 8). Es wurden keine Grad 4 und Grad 5 UE Herpes Zoster Infektionen dokumentiert (29). Im G-Chemo-Arm heilten 94,1 % der Herpes Zoster Infektionen vollständig ab sowie 95,5 % im R-Chemo-Arm (29).

Die Kategorie „kardiale Ereignisse“ umfasst eine Vielzahl von Zuständen und Erkrankungen des Herzens. Die Bandbreite der Auswirkungen dieser für den Patienten ist sehr groß, von unmerklich und harmlos bis hin zu lebensbedrohlich. Die Inzidenz für alle kardialen Ereignisse lag im G-Chemo-Arm bei 14,5 % und bei 10,4 % im R-Chemo-Arm (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 37). Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von G-Chemo vor (RR 1,39; 95 %-KI [1,02; 1,89];  $p=0,0343$ ). Bei den meisten Patienten waren kardiale Ereignisse leicht oder moderat (G-Chemo 10,4 %, R-Chemo 7,5 %) (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 32). Insgesamt traten am häufigsten Palpitationen (merkliche Herzschläge) und Tachykardien auf (29). Im Laufe der Studie waren 85,4 % aller kardialer UE, die unter G-Chemo auftraten und 77,8 %, die unter R-Chemo auftraten, reversibel. Dazu gehören auch alle Grad 4 kardialen UE (29). Unter G-Chemo-Therapie wurden bei 4,4 % der Patienten und unter R-Chemo-Therapie bei 2,0 % der Patienten kardiale SUE dokumentiert (29). Nahezu alle höhergradigen kardialen Ereignisse (Grad 3/4) waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts abgeklungen (29). Im Studienverlauf nahmen je zwei kardiale UE pro Studienarm einen fatalen Verlauf. Im G-Chemo-Arm handelte es sich in beiden Fällen um einen kardiogenen Schock. Bei den Ereignissen im R-Chemo-Arm handelte es sich um einen plötzlichen Herzstillstand und einen

Myokardinfarkt (29). Alle Patienten, die aufgrund eines kardialen Ereignisses starben, hatten bei Einschluss in die Studie kardiale Risikofaktoren.

Zweitneoplasien (nach SOC Definition) wurden gemäß Studienprotokoll als UE von speziellem Interesse klassifiziert und traten mit einer Inzidenz von 12,8 % im G-Chemo-Arm auf. Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zu der Inzidenz im R-Chemo-Arm vor (9,0 %) (RR 1,41; 95 %-KI [1,02; 1,96];  $p=0,0403$ ) (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 33). Allerdings umfasst diese Definition von Zweitneoplasien neben bösartigen Tumoren und nicht spezifizierten Neubildungen auch gutartige, beispielsweise Zysten und Polypen. Aufgrund der langen Latenz gingen nur diejenigen Zweitneoplasien in die Betrachtung ein, die frühestens sechs Monate nach Randomisierung aufgetreten sind. So wurde das Risiko minimiert, bereits vor Therapiebeginn bestehende, jedoch zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie nicht diagnostizierte und damit nicht mit der Therapie in Zusammenhang stehende Geschwulste zu erfassen.

Um maligne von benignen Neoplasien zu differenzieren, wurde eine Zusatzanalyse durchgeführt. Diese beschränkte sich mit Blick auf die Patientenrelevanz auf die UE bösartige und nicht-spezifizierte Neubildungen, welche mittels SMQ erfasst wurden. Nach dieser Definition ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festzustellen (RR 1,43; 95 %-KI [0,96; 2,13];  $p=0,0815$ ) (29).

Die Inzidenz der als schwerwiegend eingestuften Zweitmalignome unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Armen (G-Chemo: 5,7 %; R-Chemo: 4,4 %) (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 33). Bei insgesamt zehn Patienten hatten die Zweitmalignome einen fatalen Verlauf. Hiervon traten jeweils fünf UE im G-Chemo und R-Chemo Arm auf (G-Chemo: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom ( $n=2$ ), Leberneoplasie, akute myeloische Leukämie, akute lymphatische Leukämie; R-Chemo: Merkelzell-Karzinom, Magenkarzinom, Kolonkarzinom, malignes Melanom, Adenokarzinom der Lunge) (29).

#### 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>18</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.

<sup>18</sup> unbesetzt

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

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

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

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

Tabelle 4-42: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Geschlecht	Alter	Geografische Region	Ethnische Zugehörigkeit	FLIPI	ECOG PS	Katz ADL	Katz IADL	Ann-Arbor-Stadium	Histologiegrad (follikulär)	Fcy-Rezeptor Status IIa	Fcy-Rezeptor Status IIIa	Fcy-Rezeptor Status IIb/c	Zeit von initialer FL-Diagnose bis Randomisierung	Chemotherapie
<b>Mortalität-Gesamtüberleben (OS) - GALLIUM 03.03.2017</b>															
	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<b>Morbidität- Progressionsfreies Überleben (PFS) (Bewertung durch IRC) – GALLIUM 31.01.2016</b>															
	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-LymS) - Verbesserung – GALLIUM 31.01.2016</b>															
Erhaltungsphase Monat 12	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-LymS) - Verschlechterung - GALLIUM - 31.01.2016</b>															
Erhaltungsphase Monat 12	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) - Verbesserung - GALLIUM - 31.01.2016</b>															
Erhaltungsphase Monat 12	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) - Verschlechterung - GALLIUM - 31.01.2016</b>															
Erhaltungsphase Monat 12	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<b>Generelle Verträglichkeit-Hauptkategorien - GALLIUM - 03.03.2017</b>															
Patienten mit UE	•	•	•	n.d.	•	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	•
Patienten mit SUE	•	•	•	n.d.	•	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	•
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	•	•	•	n.d.	•	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	•
Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3)	•	•	•	n.d.	•	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	•
Patienten mit UE Grad 3	•	•	•	n.d.	•	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	•

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

Endpunkt	Geschlecht	Alter	Geografische Region	Ethnische Zugehörigkeit	FLIPI	ECOG PS	Katz ADL	Katz IADL	Ann-Arbor-Stadium	Histologiegrad (follikulär)	Fcy-Rezeptor Status IIa	Fcy-Rezeptor Status IIIa	Fcy-Rezeptor Status IIb/c	Zeit von initialer FL-Diagnose bis Randomisierung	Chemotherapie
Patienten mit UE Grad 4	●	●	●	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	●
Patienten mit UE Grad 5	●	●	●	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	●

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse.  
 ADL: Aktivitäten des täglichen Lebens; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; Fcy: kristallisierbares Fragment γ; FL: Follikuläres Lymphom; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; IADL: Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens; IRC: Unabhängiges Bewertungsgremium (Independent review committee); Katz ADL: Unabhängigkeitsstatus (Aktivitäten des täglichen Lebens); Katz IADL: Unabhängigkeitsstatus (Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens); n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-43 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-43: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für GALLIUM und Geschlecht, Alter, geografische Region, Ethnische Zugehörigkeit, FLIPI, ECOG PS, Katz ADL und Katz IADL

Endpunkt	Geschlecht	Alter	Geografische Region	Ethnische Zugehörigkeit	FLIPI	ECOG PS	Katz ADL	Katz IADL
<b>Mortalität-Gesamtüberleben (OS) - GALLIUM - 03.03.2017</b>								
	p=0,7889	p=0,6318	p=0,8718	p=0,4554	p=0,5141	p=0,4282	n.i.	n.i.
<b>Morbidität- Progressionsfreies Überleben (PFS) (Bewertung durch IRC) - GALLIUM - 31.01.2016</b>								
	p=0,3504	p=0,4497	p=0,6461	p=0,1123	p=0,0941	p=0,4562	n.i.	n.i.
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-LymS) - Verbesserung - GALLIUM - 31.01.2016</b>								
Erhaltungsphase Monat 12	p=0,1253	p=0,8059	p=0,0523	p=0,1102	p=0,8343	n.i.	n.i.	n.i.
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-LymS) - Verschlechterung - GALLIUM - 31.01.2016</b>								
Erhaltungsphase Monat 12	p=0,9966	p=0,5699	n.i.	n.i.	p=0,2570	n.i.	n.i.	n.i.
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) - Verbesserung - GALLIUM - 31.01.2016</b>								
Erhaltungsphase Monat 12	p=0,4019	p=0,6541	p=0,6496	p=0,2738	p=0,4807	n.i.	n.i.	n.i.
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) - Verschlechterung - GALLIUM - 31.01.2016</b>								
Erhaltungsphase Monat 12	p=0,2947	p=0,3572	n.i.	p=0,7537	p=0,7985	n.i.	n.i.	n.i.
<b>Generelle Verträglichkeit-Hauptkategorien - GALLIUM - 03.03.2017</b>								
Patienten mit UE	n.i.	n.i.	n.i.	n.d.	n.i.	n.d.	n.d.	n.d.
Patienten mit SUE	p=0,8449	p=0,9578	p=0,9247	n.d.	p=0,6390	n.d.	n.d.	n.d.

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

Endpunkt	Geschlecht	Alter	Geografische Region	Ethnische Zugehörigkeit	FLIPI	ECOG PS	Katz ADL	Katz IADL
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	p=0,6158	p=0,5661	p=0,9702	n.d.	p=0,2834	n.d.	n.d.	n.d.
Patienten mit schweren UE (Grad $\geq 3$ )	p=0,6160	p=0,5927	p=0,2044	n.d.	p=0,5918	n.d.	n.d.	n.d.
Patienten mit UE Grad 3	p=0,5135	p=0,3268	p=0,1254	n.d.	p=0,8385	n.d.	n.d.	n.d.
Patienten mit UE Grad 4	p=0,9903	p=0,0783	p=0,2746	n.d.	p=0,4072	n.d.	n.d.	n.d.
Patienten mit UE Grad 5	p=0,9984	p=0,4119	p=0,5850	n.d.	p=0,5892	n.d.	n.d.	n.d.

Subgruppen waren nicht interpretierbar (n.i.), wenn (i) in einer Subgruppenkategorie insgesamt weniger als zehn Patienten beobachtet wurden und/oder in den 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.

ADL: Aktivitäten des täglichen Lebens; AESI: Adverse events of special interest; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; Fc $\gamma$ : kristallisierbares Fragment  $\gamma$ ; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; IADL: Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens; IRC: Unabhängiges Bewertungsgremium (Independent review committee); KI: Konfidenzintervall; n.d.: nicht durchführbar; n.i.: nicht interpretierbar; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

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

Tabelle 4-44: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für GALLIUM und Ann-Arbor-Stadium, Histologiegrad (follikulär), Fcγ-Rezeptor Status IIa, Fcγ-Rezeptor Status IIIa, Fcγ-Rezeptor Status IIb/c, Zeit von initialer, FL-Diagnose bis Randomisierung und Chemotherapie

Endpunkt	Ann-Arbor-Stadium	Histologiegrad (follikulär)	Fcγ-Rezeptor Status IIa	Fcγ-Rezeptor Status IIIa	Fcγ-Rezeptor Status IIb/c	Zeit von initialer FL-Diagnose bis Randomisierung	Chemotherapie
<b>Mortalität-Gesamtüberleben (OS) - GALLIUM – 03.03.2017</b>							
	n.i.	n.i.	p=0,2157	p=0,9657	n.i.	p=0,8017	p=0,3473
<b>Morbidität- Progressionsfreies Überleben (PFS) (Bewertung durch IRC) - GALLIUM - 31.01.2016</b>							
	n.i.	n.i.	p=0,9100	p=0,5691	n.i.	p=0,5240	p=0,8151
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-LymS) - Verbesserung - GALLIUM - 31.01.2016</b>							
Erhaltungsphase Monat 12	n.i.	n.i.	p=0,3402	p=0,6644	n.i.	p=0,4005	p=0,4419
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-LymS) - Verschlechterung - GALLIUM - 31.01.2016</b>							
Erhaltungsphase Monat 12	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) - Verbesserung - GALLIUM - 31.01.2016</b>							
Erhaltungsphase Monat 12	n.i.	n.i.	p=0,2704	p=0,3631	n.i.	n.i.	p=0,8397
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) - Verschlechterung - GALLIUM - 31.01.2016</b>							
Erhaltungsphase Monat 12	n.i.	n.i.	p=0,0822	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
<b>Generelle Verträglichkeit-Hauptkategorien - GALLIUM - 03.03.2017</b>							
Patienten mit UE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.i.
Patienten mit SUE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.i.
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.i.
Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.i.

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

Endpunkt	Ann-Arbor-Stadium	Histologiegrad (follikulär)	Fcγ-Rezeptor Status IIa	Fcγ-Rezeptor Status IIIa	Fcγ-Rezeptor Status IIb/c	Zeit von initialer FL-Diagnose bis Randomisierung	Chemotherapie
Patienten mit UE Grad 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.i.
Patienten mit UE Grad 4	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.i.
Patienten mit UE Grad 5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.i.

Subgruppen waren nicht interpretierbar (n.i.), 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.

AESI: Adverse events of special interest; Fcγ: kristallisierbares Fragment γ; FL: Follikuläres Lymphom; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; IRC: Unabhängiges Bewertungsgremium (Independent review committee); KI: Konfidenzintervall; n.d.: nicht durchführbar; n.i.: nicht interpretierbar; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

*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-Chemo und R-Chemo vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine detaillierte Übersicht der berücksichtigten Subgruppenanalysen und die Begründung für die Wahl von Trennpunkten befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5 sowie Tabelle 4-43 und Tabelle 4-44. Die Subgruppenanalysen beziehen sich für die Endpunkte zur Wirksamkeit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf die FL-Population (die laut Protokoll als FL Overall-Population definiert ist), für die Endpunkte zur Verträglichkeit auf die Safety-Population (laut Protokoll FL Overall Safety evaluable Population), jeweils 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

Tabelle 4-45: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau

	Anzahl durchgeführter Tests <sup>a</sup>				Anzahl Interaktionen				Anzahl falsch positiver Testergebnisse 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	6	4	12	0	0	0	0	0,6	nein
Alter	2	5	4	11	0	0	0	0	0,6	nein
Geografische Region	2	5	3	10	0	0	0	0	0,5	nein
Ethnische Zugehörigkeit	2	0	4	6	0	0	0	0	0,3	nein
FLIPI	2	5	4	11	0	0	0	0	0,6	nein
ECOG PS	2	0	2	4	0	0	0	0	0,2	nein
ADL (Aktivitäten des täglichen Lebens)	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	nein
IADL (Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens)	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	nein
Ann-Arbor-Stadium	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	nein
Histologiegrad (follikulär)	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	nein
Fcγ-Rezeptor Status IIa	2	0	4	6	0	0	0	0	0,3	nein
Fcγ-Rezeptor Status IIIa	2	0	4	6	0	0	0	0	0,3	nein
Fcγ-Rezeptor Status IIb/IIc	0	0	1	1	0	0	0	0	0,1	nein
Zeit von initialer FL-Diagnose bis Randomisierung	1	0	3	4	0	0	0	0	0,2	nein

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

	Anzahl durchgeführter Tests <sup>a</sup>				Anzahl Interaktionen				Anzahl falsch positiver Testergebnisse 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)		
Chemotherapie	2	0	3	5	0	0	0	0	0,3	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 Signifikanztests der durchführbaren Subgruppenanalysen zu Wirksamkeits-, Verträglichkeits- sowie PRO-Endpunkten (relevante Beobachtungszeitpunkte "Ende der Therapie" und "Ende FU").

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.

ADL: Aktivitäten des täglichen Lebens; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; Fc $\gamma$ : kristallisierbares Fragment  $\gamma$ ; FL: Follikuläres Lymphom; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; IADL: Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens; Katz ADL: Unabhängigkeitsstatus (Aktivitäten des täglichen Lebens); Katz IADL: Unabhängigkeitsstatus (Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient reported outcome)

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

Für das Kriterium wurde geprüft, bei welchen Subgruppen sich unter Berücksichtigung der Endpunkte zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und patientenberichteten Ergebnissen eine überzufällige Häufung zeigt. Tabelle 4-45 stellt eine Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau über alle Endpunkte dar. Nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen wurden keine Subgruppen als auffällig im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert.

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

Grundsätzlich wird abgewogen, ob sich der Effekt in einer 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. Da sich für keine Subgruppe ein methodisch getriebenes Signal für eine mögliche Effektmodifikation zeigte, entfällt die Prüfung auf gleichgerichtete Effekte.

**Fazit**

Durch das oben beschriebene Vorgehen konnte gezeigt werden, dass keine signifikanten (und interpretierbaren) Interaktions-p-Werte und somit keine Effektmodifikationen vorliegen.

**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).*

Tabelle 4-46 Übersicht der für Nutzenbewertung berücksichtigten Studien

Studie	Datenquellen
<i>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Obinutuzumab</i>	
GALLIUM BO21223 (NCT01332968)	Studienbericht: (9, 10) Registereinträge: (38–42) Studienpublikationen: (30–38) Internetseite des G-BA: (43–47)

## 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 4-47: 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 4-48: 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 4-49: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 4-51: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an

der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

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

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

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

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2 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 4-52: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-53: 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 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

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 4-55: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3 Weitere Untersuchungen**

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

#### **4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen**

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

*etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**

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

Tabelle 4-56: 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 4-57: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; – 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 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

#### **Ergebnissicherheit bei einer pivotalen Studie**

Im Rahmen einer Nutzenbewertung ist in der Regel die Mindestanforderung für Aussagen mit der Qualität eines Belegs, dass zwei voneinander unabhängig durchgeführte Studien mit endpunktbezogener hoher Ergebnissicherheit und entsprechendem statistisch signifikantem Effekt vorliegen. Analog dem Vorgehen der EMA besteht auch bei der frühen Nutzenbewertung die Möglichkeit, auf Basis von einer pivotalen Studie eine hinreichende Ergebnissicherheit zu erreichen, was einem Beleg entspricht. Gemäß IQWiG Methodenpapier Version 6.0 vom 05.11.2020 wurde die Anforderung dahingehend geändert, dass mindestens 1.000 Patienten je Behandlungsarm durch mindestens zehn Zentren eingeschlossen wurden (13). Die Anforderung des IQWiG erfüllt GALLIUM 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 „Committee for Proprietary Medicinal Products (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 (13, 51). 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 GALLIUM 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. Eine Verblindung des Prüfarztes oder der Patienten wurde aufgrund der erheblichen Belastung für den Patienten durch weitere Placebo-Infusionen nicht durchgeführt. 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 von GALLIUM ist sowohl hinsichtlich der allgemeinen Patientencharakteristika als auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Kriterien auf die Therapierealität in Deutschland übertragbar. Eine ausführliche Einschätzung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 in Bezug auf alle für wichtig erachteten Kovariablen dargelegt.

#### **Ad (ii)**

Im Rahmen der Subgruppenanalysen für das vorliegende Dossier wurden keine Effektmodifikatoren identifiziert. Die Ergebnisse ergeben ein homogenes Bild.

Fazit: Die Prüfung von Einflussfaktoren für eine Effektmodifikation gibt im Rahmen des fachlichen Ermessens keinen Anlass, an der externen Validität der Studie 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 Endpunkt PFS (zum Datenschnitt 30.01.2016) statistisch signifikant. Das zweiseitige Signifikanzniveau von 5 % wird deutlich unterschritten (p-Wert: 0,0138).

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

Der Wirksamkeitseffekt ist für den betrachteten (primären) Endpunkt PFS klinisch relevant (siehe Abschnitte 4.2.5.2 und 4.3.1.3.1.2). Der Effektschätzer ist mit einem Wert von 0,71 deutlich von 1 verschieden und das Konfidenzintervall umfasst den Wert 1 nicht (HR: 0,71; 95 %-KI [0,54; 0,93]) (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2). Die statistisch signifikante Risikoreduktion für ein PFS-Ereignis um 29 % stellt eine deutliche Verbesserung durch G-Chemo im Vergleich mit R-Chemo dar.

#### **Datenqualität**

In Abschnitt 4.11 des Protokolls wird die Sicherstellung der Datenqualität und die Wahrung der Datengüte in klinischen Studien erklärt (10). 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“)

Durch die eingehende statistische Untersuchung konnte für keine der vordefinierten Subgruppen bzw. Kategorie einer Subgruppe eine Effektmodifikation festgestellt werden. Es ergibt sich daher keine Subgruppe, die konsistent eine unterschiedliche Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit und/oder Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufweist. 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.

Die interne Konsistenz ist damit aufgrund der ähnlichen Effekte in verschiedenen vordefinierten Subgruppen sowie der ähnlichen Ergebnisse innerhalb der Subgruppen der relevanten Wirksamkeitseindpunkte gegeben.

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

An der vorliegenden Studie GALLIUM waren viele kleine Zentren beteiligt: 174 Zentren, von denen nur sieben mindestens zehn Patienten rekrutierten (in die zwei Studienarme). 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 GALLIUM wurden deshalb alle Zentren zu vordefinierten übergeordneten regionalen Einheiten gepoolt. Somit ergaben sich die folgenden regionalen Einheiten: Nordamerika, Westeuropa, Asien-Pazifik und Andere.

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

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

## Fazit

GALLIUM 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 GALLIUM 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 4.3.2 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-Chemo im Vergleich zu R-Chemo wird auf Basis der randomisierten, multizentrischen, offenen, aktiv kontrollierten Phase III-Studie GALLIUM (BO21223) anhand der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt und bewertet.

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

Tabelle 4-58: Zusammenfassung der Ergebnisse für GALLIUM

Endpunktkategorie Endpunkt	Datenschnitt	Effektschätzer (G-Chemo vs. R-Chemo) [95 %-KI]; p-Wert
<b>Mortalität</b>		
OS	03.03.2017	HR: 0,84 [0,57; 1,23]; p=0,3675
OS von Patienten mit frühem Progress im Vergleich zu Patienten mit spätem Progress	03.03.2017	HR (früher Progress vs. später Progress): 10,65 [5,34; 31,24]; p<0,0001

Endpunktkategorie		Datenschnitt	Effektschätzer (G-Chemo vs. R-Chemo) [95 %-KI]; p-Wert
Endpunkt			
<b>Morbidität</b>			
PFS (Bewertung durch IRC)		31.01.2016	HR: 0,71 [0,54; 0,93]; p=0,0138
Reduktion Anteil der Patienten mit frühem Progress (Bewertung durch IRC)		10.09.2016	40,85 [14,8; 58,9]; p=0,0041
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
<i>Verbesserung</i>			
Zyklus 3 Tag 1	FACT-LymS (MID 5)	31.01.2016	RR: 1,02 [0,85; 1,22]; p=0,8507
	FACT-G (MID 6)	31.01.2016	RR: 0,98 [0,80; 1,19]; p=0,805
Erhaltungsphase Monat 2	FACT-LymS (MID 5)	31.01.2016	RR: 0,91 [0,78; 1,06]; p=0,2381
	FACT-G (MID 6)	31.01.2016	RR: 0,91 [0,77; 1,09]; p=0,3025
Erhaltungsphase Monat 12	FACT-LymS (MID 5)	31.01.2016	RR: 0,85 [0,73; 1,00]; p=0,0548
	FACT-G (MID 6)	31.01.2016	RR: 0,98 [0,82; 1,16]; p=0,7878
<i>Verschlechterung</i>			
Zyklus 3 Tag 1	FACT-LymS (MID 5)	31.01.2016	RR: 0,75 [0,54; 1,05]; p=0,0927
	FACT-G (MID 6)	31.01.2016	RR: 1,08 [0,88; 1,33]; p=0,4606
Erhaltungsphase Monat 2	FACT-LymS (MID 5)	31.01.2016	RR: 1,00 [0,63; 1,58]; p=0,9892
	FACT-G (MID 6)	31.01.2016	RR: 0,97 [0,72; 1,29]; p=0,8133
Erhaltungsphase Monat 12	FACT-LymS (MID 5)	31.01.2016	RR: 1,06 [0,70; 1,60]; p=0,7835
	FACT-G (MID 6)	31.01.2016	RR: 1,16 [0,87; 1,55]; p=0,3059

Endpunktkategorie Endpunkt	Datenschnitt	Effektschätzer (G-Chemo vs. R-Chemo) [95 %-KI]; p-Wert
<b>Verträglichkeit</b>		
Patienten mit UE	03.03.2017	RR: 1,01 [1,00; 1,01]; p=0,1025
Patienten mit SUE	03.03.2017	RR: 1,14 [1,00; 1,30]; p=0,0425
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	03.03.2017	RR: 1,11 [0,85; 1,45]; p=0,4549
Patienten mit nicht schweren UE (Grad 1 und 2)	03.03.2017	RR: 0,77 [0,63; 0,93]; p=0,0086
Patienten mit schweren UE (Grad $\geq 3$ )	03.03.2017	RR: 1,10 [1,03; 1,18]; p=0,0040
Patienten mit UE Grad 1	03.03.2017	RR: 0,46 [0,22; 0,95]; p=0,0373
Patienten mit UE Grad 2	03.03.2017	RR: 0,81 [0,66; 1,01]; p=0,0561
Patienten mit UE Grad 3	03.03.2017	RR: 0,98 [0,84; 1,13]; p=0,7525
Patienten mit UE Grad 4	03.03.2017	RR: 1,26 [1,07; 1,48]; p=0,0054
Patienten mit UE Grad 5	03.03.2017	RR: 1,15 [0,65; 2,04]; p=0,6405
FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale; FACT-G: FACT general; G/R-Chemo: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit Chemotherapie als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; IRC: Unabhängiges Bewertungsgremium (Independent re- view committee); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally important difference; OS: Ge- samtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünsch- tes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (29)		

## Mortalität

### *Gesamtüberleben (OS)*

Für OS zeigt sich ein Trend zur Überlegenheit von G-Chemo im Vergleich zu R-Chemo. G-Chemo reduziert das Sterberisiko um 16 % (HR 0,84; 95 %-KI [0,57; 1,23]; p=0,3675). Das mediane OS wurde zum aktuellen Datenschnitt in keinem der beiden Studienarme erreicht.

### *OS bei frühem vs. spätem Progress*

Eine Landmark-Analyse mit Start ab 24 Monaten zeigt, dass die Lebenserwartung von Patienten der Hochrisikogruppe in GALLIUM signifikant vermindert ist (HR (früher Progress vs. später Progress) 10,65; 95 %-KI [5,34; 31,24]; p<0,0001). Dies entspricht für Patienten mit frühem Progress einem 10-fach erhöhten Risiko zu versterben im Vergleich zu Patienten mit spätem Progress. Die Mortalität von Patienten mit frühem Progress liegt zum aktuellen Datenschnitt bei 39,5 %. Diese Ergebnisse stützen die Untersuchung von Casulo et al. (3).

**Fazit:**

Die noch nicht abschließend bewertbaren Ergebnisse für OS in der FL-Gesamtpopulation entsprechen einem **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von G-Chemo gegenüber R-Chemo. Der Zusammenhang von frühem Progress und deutlich erhöhtem Risiko zu versterben und die signifikante Reduktion des Anteils an Patienten mit frühem Progress durch G-Chemo entsprechen einem **beträchtlichen Zusatznutzen** von G-Chemo gegenüber R-Chemo.

**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 (6, 7). G-Chemo vermindert im Vergleich zu R-Chemo das Risiko für ein PFS-Ereignis (Bewertung durch IRC) signifikant um 29 % (HR 0,71; 95 %-KI [0,54; 0,93], p=0,0138, Datenschnitt: 31.01.2016).

*Patienten mit frühem Progress (Bewertung durch IRC)*

G-Chemo reuziert bedeutsam die Rate der Hochrisikopatienten mit frühem Progress im Vergleich zu R-Chemo statistisch signifikant um 40,85 % (95 %-KI [14,8; 58,9]; p=0,0041).

**Fazit:**

G-Chemo reduziert im Vergleich zu R-Chemo signifikant das Risiko für ein PFS-Ereignis. Durch die Behandlung mit G-Chemo wird nicht nur die Zeit bis zum Progress verlängert, sondern insbesondere der Anteil der Hochrisikopatienten statistisch signifikant vermindert. Diese Patienten sind vor Beginn der Erstlinienbehandlung nicht identifizierbar. Durch die Verhinderung eines frühen Progresses wird eine unmittelbar belastende Folgetherapie vermieden. Zudem erhalten die Patienten die Option auf ein verlängertes OS. In der Kategorie Morbidität besteht ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

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

Gerade bei Patienten mit indolenten Non-Hodgkin Lymphomen, 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 GALLIUM wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-Lym, einem krankheitsspezifischen Messinstrument für Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom, 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-Chemo und R-Chemo.

**Fazit:**

G-Chemo zeigt bei überlegener Wirksamkeit gegenüber R-Chemo keine Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und erhält diese auf hohem Niveau. Dies entspricht **keinem Zusatznutzen**.

**Verträglichkeit**

In den Kategorien der *generellen Verträglichkeit* bestehen keine Unterschiede zwischen G-Chemo und R-Chemo in den Endpunkten Behandlungsabbruch wegen UE sowie UE Grad 3 und UE Grad 5. Im G-Chemo-Arm treten SUE im Vergleich zu R-Chemo signifikant häufiger auf. Diese waren jedoch zum Zeitpunkt des Datenschnitts meist reversibel oder abklingend (G-Chemo 90,4 % vs. R-Chemo 89,3 %). Die häufigeren Zytopenien (Neutropenie und Thrombozytopenie) sind Hauptursache des signifikant vermehrten Auftretens von UE Grad 4 im G-Chemo-Arm.

In der *spezifischen Verträglichkeit* fällt auf, dass unter G-Chemo eine Häufung insbesondere von UE auftritt, die in engem Zusammenhang mit der gesteigerten Wirksamkeit und dem stärker aktivierten Immunsystem im Vergleich zu R-Chemo stehen. Hier sind *IRR* sowie kurzfristige Effekte, wie *Fieber* und *Schüttelfrost* zu nennen. Die *IRR* treten gehäuft im ersten Zyklus auf und sind erwartete sowie beherrschbare Ereignisse. *Schwerwiegende IRR* waren sämtlich reversibel.

Kein Unterschied besteht hinsichtlich der *schwerwiegenden Neutropenien*. Während im G-Chemo Arm mehr *febrile Neutropenien* festgestellt wurden, besteht kein Unterschied hinsichtlich der als schwerwiegend und lebensbedrohlich eingestuften *febrilen Neutropenien*. Die unter G-Chemo häufiger auftretenden *Infektionen* sind vorwiegend von leichtem oder moderatem Schweregrad und es besteht kein Unterschied bezüglich *schwerwiegender Infektionen*.

*Kardiale Ereignisse* im G-Chemo-Arm überwiegen aufgrund Grad 1 und Grad 2 UE, welche nicht schwerwiegend und, ebenso wie alle Grad 3 und Grad 4 UE, nahezu vollständig reversibel waren. Es handelt sich v. a. um *Palpitationen* und *Tachykardien*. Die Inzidenz von lebensbedrohlichen und tödlichen (Grad 4 und 5) *kardialen UE* war in beiden Armen gleich.

**Fazit:**

Die in GALLIUM beobachteten UE bestätigen das bekannte Sicherheitsprofil von Obinutuzumab. Neue Signale traten nicht auf. Es besteht eine Disparität zwischen beiden Behandlungsarmen in GALLIUM in Bezug auf die Inzidenz bestimmter UE. Für diese UE besteht ein Zusammenhang zu verbesserter Wirksamkeit und Aktivierung des Immunsystems durch G-Chemo. Dies hatte keinerlei negative Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Vergleichbarkeit der Therapien hinsichtlich der Verträglichkeit wird dadurch gestützt, dass es keinen Unterschied in der Rate an Therapieabbrüchen und Todesfällen aufgrund von UE gibt.

**Subgruppenanalysen**

Es wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

### Zusammenfassung

Für OS besteht für G-Chemo ein positiver Trend im Vergleich zu R-Chemo. GALLIUM bestätigt den Zusammenhang zwischen frühem Progress und OS. Der patientenrelevante Vorteil von G-Chemo besteht insbesondere in der signifikanten Reduktion des Anteils an Hochrisikopatienten. Obinutuzumab gibt diesen Patienten die Option auf ein verlängertes OS. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bleibt bei höherer Wirksamkeit und den damit verbundenen UE auf hohem Niveau erhalten.

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

Alle Patienten der Zielpopulation profitieren gleichermaßen von G-Chemo. Die Ergebnisse entsprechen dem deutschen Versorgungskontext sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien.

Der Stellenwert von Obinutuzumab in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen FL wird durch die aktuelle S3-Leitlinie, die DGHO-Leitlinie sowie die NCCN-Leitlinie bestätigt (4, 5, 8).

#### 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 4.3.2 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 4-59: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom, außer Grad 3b	Beträchtlich

## 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>19</sup>, Molenberghs 2010<sup>20</sup>). 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.

<sup>19</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>20</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.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>21</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>22</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>21</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>22</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. 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/folikulaeres-lymphom/> [aufgerufen am: 16.03.2021].
5. 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/folikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 22.03.2021].
6. 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].
7. 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].
8. 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].
9. Roche. Primary Clinical Study Report. BO21223. 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 Compared with Rituximab plus Chemotherapy Followed by GA101 or Rituximab

- Maintenance Therapy in Responders. Report No. 1067980: Data cut-off 31-Jan-2016, September 2016; 2016.
10. Roche. Update Clinical Study Report – BO21223 – 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 Compared with Rituximab plus Chemotherapy Followed by GA101 or Rituximab Maintenance Therapy in Responders. Report No. 1075139: Data cut-off 10-September-2016, May 2017; 2017.
  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. 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].
  14. 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].
  15. 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].
  16. 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.
  17. 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.
  18. Herschbach P, Dankert A, Duran-Atzinger G, Waadt S, Engst-Hastreiter U, Keller M et al. Diagnostik von Progredienzangst - Entwicklung eines Fragebogens zur Erfassung von Progredienzangst bei Patienten mit Krebserkrankungen, Diabetes mellitus und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in der Rehabilitation. URL: <http://forschung.deutsche-rentenversicherung.de/ForschPortalWeb/reha-Doc.pdf?rehaid=82EF8B8F899B55CEC1256E6A003B729D> [aufgerufen am: 09.04.2019].
  19. 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.

20. 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.
21. Berg P, Book K, Dinkel A, Henrich G, Marten-Mittag B, Mertens D et al. Progredienzangst bei chronischen Erkrankungen. *Psychother Psychosom Med Psychol*; 61(1):32–7, 2011. doi: 10.1055/s-0030-1267927.
22. 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.
23. 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).
24. 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.
25. 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].
26. 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].
27. 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].
28. 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].
29. Roche. Zusatzanalysen GALLIUM 2021; 2021.
30. Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, Cannell PK, Collins GP, Dürig J et al. Immunotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. *J Clin Oncol*:JCO2017768960, 2018. doi: 10.1200/JCO.2017.76.8960.
31. Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*; 377(14):1331–44, 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1614598.

32. Ohmachi K, Tobinai K, Kinoshita T, Ishikawa T, Hatake K, Ichikawa S et al. Efficacy and safety of obinutuzumab in patients with previously untreated follicular lymphoma: a subgroup analysis of patients enrolled in Japan in the randomized phase III GALLIUM trial. *Int J Hematol*; 108(5):499–509, 2018. doi: 10.1007/s12185-018-2497-0.
33. Seymour JF, Marcus R, Davies A, Gallop-Evans E, Grigg A, Haynes A et al. Association of early disease progression and very poor survival in the GALLIUM study in follicular lymphoma: benefit of obinutuzumab in reducing the rate of early progression. *HAEMATOLOGICA*; 104(6):1202–8, 2019. doi: 10.3324/haematol.2018.209015.
34. Davies A, Trask P, Demeter J, Florschütz A, Hänel M, Kinoshita T et al. Health-related quality of life in the phase III GALLIUM study of obinutuzumab- or rituximab-based chemotherapy in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *Annals of hematology*; 99(12):2837–46, 2020. doi: 10.1007/s00277-020-04021-6.
35. Jamois C, Gibiansky E, Gibiansky L, Buchheit V, Sahin D, Cartron G et al. Role of obinutuzumab exposure on clinical outcome of follicular lymphoma treated with first-line immunochemotherapy. *British journal of clinical pharmacology*; 85(7):1495–506, 2019. doi: 10.1111/bcp.13920.
36. Mir F, Barrington SF, Brown H, Nielsen T, Sahin D, Meignan M et al. Baseline SUVmax did not predict histological transformation in follicular lymphoma in the phase 3 GALLIUM study. *Blood*; 135(15):1214–8, 2020. doi: 10.1182/blood.2019001091.
37. WHO ICTRP. A Study of RO5072759 (GA101) Plus Chemotherapy in Comparison With MabThera/Rituxan (Rituximab) Plus Chemotherapy Followed by GA101 or MabThera/Rituxan Maintenance in Patients With Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma: EUCTR2010-024132-41-FI. URL: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024132-41-FI> [aufgerufen am: 05.05.2021].
38. ClinicalTrialsGOV. 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 / BO21223 2010-024132-41. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332968> [aufgerufen am: 16.02.2021].
39. EU-Clinical Trials Register. 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 / BO21223. URL: [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) [aufgerufen am: 16.02.2021].
40. WHO ICTRP. 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: DRKS00003834 / NCT01332968 BO21223. URL: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003834> [aufgerufen am: 05.05.2021].

41. WHO ICTRP. A phase III, multicenter, Open-label, Randomized trial in previously untreated patients with CD20-positive advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma: JPRN-JapicCTI-111660 / no secondary ID. URL: <https://ictcptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111660> [aufgerufen am: 05.05.2021].
42. WHO ICTRP. 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 BO21223. URL: <https://ictcptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01332968> [aufgerufen am: 05.05.2021].
43. Roche. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Obinutuzumab (Gazyvaro®); Roche Pharma AG; Modul 4 A; Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom, außer Grad 3b: Stand: 21.09.2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2140/2017-09-21\\_Modul4A\\_Obinutuzumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2140/2017-09-21_Modul4A_Obinutuzumab.pdf) [aufgerufen am: 16.03.2021].
44. 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 (nAWG: follikuläres Lymphom, nicht vorbehandelte Patienten): Datum der Veröffentlichung: 15. Januar 2018. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2141/2017-10-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Obinutuzumab-D-305.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2141/2017-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Obinutuzumab-D-305.pdf) [aufgerufen am: 16.03.2021].
45. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 579 Obinutuzumab (nicht vorbehandeltes fortgeschrittenes follikuläres Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V: Dossierbewertung Auftrag: G17-11. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2142/2017-10-15\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Obinutuzumb-D-305.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2142/2017-10-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Obinutuzumb-D-305.pdf) [aufgerufen am: 16.03.2021].
46. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet: nicht vorbehandeltes fortgeschrittenes follikuläres Lymphom): Vom 5. April 2018. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3275/2018-04-05\\_AM-RL-XII\\_Obinutuzumab\\_nAWG\\_D-305\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3275/2018-04-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_nAWG_D-305_BAnz.pdf) [aufgerufen am: 16.03.2021].
47. 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: nicht vorbehandeltes fortgeschrittenes follikuläres Lymphom): Vom 5. April 2018. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4914/2018-04-05\\_AM-RL-XII\\_Obinutuzumab\\_nAWG\\_D-305\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4914/2018-04-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_nAWG_D-305_TrG.pdf) [aufgerufen am: 16.03.2021].
48. 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.

49. RKI. Krebs in Deutschland für 2013/2014; 2017.
50. iOMEDICO AG. Tumorregister Lymphatische Neoplasien Endauswertung Indolente Non-Hodgkin Lymphome (iNHL) Dezember 2017 2017; 2017.
51. 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].
52. Thielen FW, Buyukkaramikli NC, Riemsma R, Fayter D, Armstrong N, Wei C-Y et al. Obinutuzumab in Combination with Chemotherapy for the First-Line Treatment of Patients with Advanced Follicular Lymphoma: An Evidence Review Group Evaluation of the NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*; 37(8):975–84, 2019. doi: 10.1007/s40273-018-0740-4.
53. Trotman J, Barrington SF, Belada D, Meignan M, MacEwan R, Owen C et al. Prognostic value of end-of-induction PET response after first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma (GALLIUM): secondary analysis of a randomised, phase 3 trial. *LANCET ONCOLOGY*; 19(11):1530–42, 2018. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30618-1.

**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>23</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>23</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 4-60: 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 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (12)	
<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 4-61: 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 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (12)	
<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 4-62: 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://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 4-63: 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+GA101+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&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+GA101+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&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 4-64: 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 4-65: 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	Thielen	2019	A6	Studien ungeeigneter Evidenzklasse	(52)
2	Trotman	2018	A4	Endpunkte, die zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ungeeignet sind	(53)

#### **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.	A1
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.	A2
9.	ClinicalTrialsGOV 2017. <i>Phase II Study About Combination CHOP-21, Obinutuzumab and Ibrutinib in Untreated Young High Risk DLBCL Patients: NCT02670317 / 2015-</i>	A1

	005273-20. Studiennummer des Sponsors: <i>FIL-GALILEO</i> . Fondazione Italiana Linfomi 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: <i>CASE8Z15</i> . 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: <i>GO40150</i> . Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03369964">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03369964</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
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: <i>GAO4915g</i> . 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: <i>ML39235</i> . 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: <i>IRB14-1120 NCI-2015-00355 P30CA014599</i> . 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: <i>BO21004 (Stage 1a) CLL11</i> . 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: <i>BO21004 (Stage 2) CLL1</i> . 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: <i>BO21004 (Stage 1b) CLL1</i> . 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: <i>CLLR3</i> . 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: <i>IPI-145-18</i> . 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: <i>GS-US-312-0118</i> . 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 Immunochemotherapy With Autologous Stem Cell: NCT03229382 / 2015-005439-41</i> . Studiennummer des Sponsors: ML29157. 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.	A1
22.	ClinicalTrialsGOV 2018. <i>GA In NEwly Diagnosed Diffuse Large B Cell Lymphoma: NCT01659099</i> . Studiennummer des Sponsors: GAINED. 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: 150342/161104. 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: UW15-384. 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: ML40990. 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: MO28543. 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: IPI-145-19. Verastem, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02391545">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02391545</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
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: GO29687. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453087">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453087</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
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: BO21005. 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: ACE-CL-003. 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: OSU-14266 NCI-2015-00252. 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.	A2

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

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: ACE-CL-007. 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
34.	ClinicalTrialsGOV 2019. <i>First Line Therapy of Advanced Stage Follicular Lymphoma in Patients Not Eligible for Standard Immunochemotherapy: 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.	A2
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.	A2
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: NCT02968563 / 2015-003909-42</i> . Studiennummer des Sponsors: GS-US-401-1958 CLLR_Umbrella1. 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,	A1

	Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02100852">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02100852</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	
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: 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.	A1
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 I/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 Ib 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.	A1
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.	A1
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.	A1
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.	A1
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	A2

	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.	
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 Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336048">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336048</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
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.	A1
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.	A1
65.	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
66.	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.	A1

67.	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
68.	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.	A1
69.	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
70.	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
71.	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
72.	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
73.	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
74.	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
75.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Bendamustine Compared With Bendamustine+Obinutuzumab (GA101) in Participants With Rituximab-Refractory, Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (GADOLIN): NCT01059630 / 2009-015504-25.</i> Studiennummer des Sponsors: GAO4753g GO01297. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059630">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059630</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-	A1

	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.	
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: MC168E NCI-2018-00591 P30CA015083. 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: MO40597. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03817853">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03817853</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A3
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: 2015-1097 NCI-2017-00183. 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: IRB00102827 NCI-2018-00995 Winship4363-18 ML40204. 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: UW16086 2017-0609 NCI-2017-01729 A534260 SMPH\MEDICINE\HEM-ONC Protocol Version 11/18/2019. 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: 1548998 NCI-2020-05946 UCDC#282 P30CA093373. 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: HO158. 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: AGMT_NHL-15B. 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: GS-US-401-1757. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02457598">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02457598</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
89.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Efficacy of Idelalisib and Obinutuzumab in Patient With Relapsed Refractory Waldenström's Macroglobulinemia: NCT02962401</i> . Studiennummer des Sponsors: RemodelWM3. 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

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

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> . 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.	A1
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.	A1
93.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Evaluation of Atezolizumab-Venetoclax-Obinutuzumab Combination in Relapse/Refractory Lymphomas: NCT03276468</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>GATA</i> . 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.	A1
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.	A2
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.	A1

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

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: 2014-0115 NCI-2015-00237 P30CA016672. 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: IRB00011601 NCI-2015-01014 ML29496 R01CA137488. 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.	A1
105.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Naptumomab Estafenatox in Combination With Durvalumab in Subjects With Selected Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT03983954</i> . Studiennummer des Sponsors: 127-CL-01. 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: OSU-16187 NCI-2016-01723. Beth Christian (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02992522">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02992522</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
107.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Obinutuzumab and ICE Chemotherapy in Refractory/Recurrent CD20+ Mature NHL: NCT02393157</i> . Studiennummer des Sponsors: L-11,392. 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.	A1
108.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Obinutuzumab Atezolizumab and Venetoclax in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma: NCT04082897</i> . Studiennummer des Sponsors: MOLTO. 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: 16-256. 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: STUDY00015255 NCI-2016-00398. 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: SAKK 35/15. 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.	A2
112.	ClinicalTrialsGOV 2020. <i>Observational Study: Safety and Effectiveness of Obinutuzumab in Chronic Lymphocytic Leukemia in Argentina: NCT03059251</i> . Studiennummer des Sponsors: ML30187. 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 QUZYTTIR(tm) (Cetirizine Hydrochloride Injection) vs V Diphenhydramine: NCT04189588</i> . Studiennummer des Sponsors: TER-QZTR-001. 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: FIL_GA101_DHAP. 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: PrE0403 ML39161. PrECOG, LLC. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03113422">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03113422</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2

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

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: 9469 NCI-2017-02361 P30CA015704 RG1717070. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03401853">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03401853</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
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: GS-US-401-1958 CLLRUmbrella1. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968563">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968563</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
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 CLLRUmbrella2. 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.	A1
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	A2

	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.	
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.	A1
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.	A1
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 +/- Ibrutinib 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.	A1
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 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.	A1
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.	A1
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.	A1
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.	A1
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.	A1
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</i>	A1

	<i>Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL): NCT03462719 / 2017-004699-77. Studiennummer des Sponsors: CR108428 54179060CLL3011. Janssen Research &amp; Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462719</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	
149.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>A Study on Limiting Treatment Time With Acalabrutinib Combined With Obinutuzumab in People With CLL or SLL: NCT04722172. Studiennummer des Sponsors: 20-503. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04722172">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04722172</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	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. Studiennummer des Sponsors: CO41685. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04285567">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04285567</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	A1
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. 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.</i>	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. 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.</i>	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. 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.</i>	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. 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.</i>	A1
155.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>BGB 3111 in Combination With Obinutuzumab in Participants With B-Cell Lymphoid Malignancies: NCT02569476. Studiennummer des Sponsors: BGB-3111_GA101_Study_001. BeiGene (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569476">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569476</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	A2
156.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>Comparison of the Treatments of Obinutuzumab + Venetoclax Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT02242942 / 2014-001810-24. Studiennummer des Sponsors: BO25323 CLL14. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242942">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242942</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	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. 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.</i>	A1
158.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>Human IL-15 (rhIL-15) and Obinutuzumab for Relapsed and Refractory Chronic Lymphocyte Leukemia: NCT03759184. Studiennummer des Sponsors: 190024 19-C-0024. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03759184">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03759184</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	A1

159.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>Ibrutinib and Obinutuzumab With or Without Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT03701282</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>NCI-2018-02127 EA9161 U10CA180820</i> . 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: <i>CLL17</i> . 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: <i>HAL 306/2018</i> . 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 Steroids: A Trial Comparing Oral Corticosteroids Plus Mycophenolate Mofetil (MMF) Versus Obinutuzumab and MMF: NCT04702256</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>AOM19363</i> . 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.	A1
163.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>Lenalidomide and Obinutuzumab in Treating Patients With Relapsed Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: NCT01995669</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>2013-0261 NCI-2014-00943 ML28301</i> . 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.	A1
164.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>Obinutuzumab, Ibrutinib, and Venetoclax for the Treatment of Previously Untreated Stage II-IV Follicular Lymphoma: NCT04450173</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>1503671 NCI-2020-01372 UCDC#275 P30CA093373</i> . Joseph Tuscano (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04450173">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04450173</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
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: <i>17P.176</i> . 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.	A2
166.	ClinicalTrialsGOV 2021. <i>Obinutuzumab in Marginal Zone Lymphoma: NCT03322865 / 2017-003149-56</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>OLYMP-I</i> . 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: <i>NCI-2017-00009 S1608 U10CA180888</i> . 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.	A1
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: <i>ML30074</i> . 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: <i>18-427</i> . 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: <i>NCI-</i>	A1

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

	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.	
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: UTX-TGR-304. 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: ML41215. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034056">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034056</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A3
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: 210014 21-C-0014. 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: 200162 20-C-0162. 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: MO28543. 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: ML39235. 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: MOLTO. 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, 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: MO40597. 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.	A3
182.	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: NCT04464798 / 2020-000354-10.</i> Studiennummer des Sponsors: CC-220-NHL-001. 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: 16.02.2021.	A1
183.	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.	A1
184.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>A PHASE 2, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, MULTICENTER, 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.	A1
185.	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
186.	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: NCT04608318 / 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
187.	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
188.	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.	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 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

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 Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Ly: 2012-004013-13.</i> Studiennummer des Sponsors: <i>GS-US-313-0124.</i> 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.	A1
191.	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: <i>GS-US-312-0118.</i> 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
192.	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 Lymphocyt: 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
193.	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
194.	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
195.	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. GELARC</i> (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.	A1
196.	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.	A1
197.	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.	A1
198.	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
199.	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:	A1

	<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.	
200.	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: BH29812. 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.	A1
201.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>A PHASE Ib/II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF OBINUTUZUMAB IN COMBINATION WITH POLATUZUMAB VE-DOTIN AND LENALIDOMIDE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY 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.	A1
202.	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.	A1
203.	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.	A1
204.	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
205.	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
206.	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.	A1
207.	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.	A1
208.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>A Phase III, randomized, double-blind, controlled, multi-center 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:	A1

	<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.	
209.	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: NCT04408638 / 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
210.	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 LUPUS NEPHRITIS: 2019-004034-42</i> . 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.	A1
211.	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</i> . 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.	A1
212.	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</i> . 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.	A1
213.	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</i> . 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.	A1
214.	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</i> . 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.	A1
215.	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</i> . 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.	A1
216.	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</i> . 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.	A1
217.	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</i> . Studiennummer des Sponsors: GS-US-401-2076. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:	A1

	<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.	
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 Idelalisib with and without Obinutuzumab in Subjects with: 2015-003909-42.</i> Studiennummer des Sponsors: <i>GS-US-401-1958.</i> 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.	A1
219.	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.</i> Studiennummer des Sponsors: <i>CLLR3.</i> 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.	A1
220.	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: <i>BO25323.</i> 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
221.	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: <i>CLL2-GIVe.</i> 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
222.	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: <i>CO41685.</i> 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
223.	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: <i>ALTERNATIVE.</i> 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.	A2
224.	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: <i>ALTERNATIVE-C.</i> 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
225.	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: <i>GO27834.</i> 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.	A1
226.	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</i>	A1

	2003 class III or IV Lupus Nephritis: 2015-002022-39. Studiennummer des Sponsors: WA29748. Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <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.	
227.	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
228.	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-line Treatment of Subjects with Chronic Lymphocytic Leuke: 2017-004699-77.</i> 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.	A1
229.	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.</i> 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.	A1
230.	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.</i> 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.	A1
231.	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.</i> 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.	A1
232.	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.</i> 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.	A1
233.	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.</i> 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.	A2
234.	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.</i> 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.	A1
235.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>An Open Label, Multicenter, randomized, phase III study to investigate the efficacy and safety of Bendamustine compared with Bendamustine +</i>	A1

	<i>RO5072759 (GA101) in patients with Rituximab-refractory</i> ,: 2009-015504-25. Studiennummer des Sponsors: GAO4753g. GENENTECH, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="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</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	
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</i> : 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.	A1
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 patient</i> : 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.	A2
238.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>An open-label, multi-center, three arm randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil (GClb), rituximab + chlorambucil (RCIb) or chlorambucil (Clb) alone</i> : 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.	A1
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</i> : 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.	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</i> : 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.	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</i> 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.	A2
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</i> : 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.	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)</i> : NCT02495454 / 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.	A1

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

244.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>GALACTIC: GA-101 (obinutuzumab) monoclonal Antibody as Consolidation Therapy In CLL: 2014-000880-42</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>HM14/10152</i> . 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.	A1
245.	EU-Clinical Trials Register 0. <i>Gazyvaro Targeting Tumor Promoting, Regulatory B-cells in Solid Tumors: 2019-000914-12</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>GASOLINE</i> . 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.	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</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>ETN-1-GOAL</i> . 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.	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</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>ICT</i> . Medical University of Graz (Hrsg.). Verfügbar unter: <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.	A1
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: NCT03322865 / 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.	A2
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	A1

	(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.	
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: ML29167. 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: REMODEL-WM3. 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: HO159. HOVON Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: <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.	A1
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.	A2
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.	A1
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.	A1
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>GAI01-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 / 2008-001643-19</i> . Studiennummer des Sponsors: BO21000. 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 (GAI01) in combination with PixantrOne for the 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.	A1
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 / 2007-001103-37</i> . Studiennummer des Sponsors: BO20999. 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> Studiennummer des Sponsors: GAO4768g GO25677. 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=EU-CTR2016-003579-22-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU-CTR2016-003579-22-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> Studiennummer des Sponsors: YP25623. 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> Studiennummer des Sponsors: GAO4779g GO01298. 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) Plus Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT01868893.</i> Studiennummer des Sponsors: ML28979. 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.	A1
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.	A2
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.	A1
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.	A2
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 Waldenström'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> Studiennummer des Sponsors: CASE8Z15. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:	A1

	<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.	
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.	A2
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.	A1
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.	A1
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 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.	A2
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.	A1
295.	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
296.	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
297.	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.	A3
298.	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
299.	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 Lym-</i>	A1

	<i>phocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL): 2017-004699-77. 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.</i>	
300.	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. 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.</i>	A1
301.	WHO ICTRP 2019. <i>A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Bendamustine Compared With Bendamustine+RO5072759 (GA101) in Patients With Rituximab-Refractory, Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma: 2009-015504-25. GENENTECH, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015504-25-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015504-25-CZ</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	A1
302.	WHO ICTRP 2019. <i>A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Bendamustine Compared With Bendamustine+RO5072759 (GA101) in Patients With Rituximab-Refractory, Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma: 2009-015504-25. GENENTECH, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015504-25-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015504-25-AT</a>, abgerufen am: 16.02.2021.</i>	A1
303.	WHO ICTRP 2019. <i>An Open-Label, Single Arm Study of Obinutuzumab Short Duration Infusion in Patients With Previously Untreated Advanced Follicular Lymphoma. Studiennummer des Sponsors: JPRN-JapicCTI-194708. Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <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.</i>	A2
304.	WHO ICTRP 2019. <i>GATS trial. Studiennummer des Sponsors: JPRN-JapicCTI-152848. 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.</i>	A6
305.	WHO ICTRP 2019. <i>GAZYVA, Special Drug Use Surveillance -Patients with CD20-positive follicular lymphoma-. Studiennummer des Sponsors: JPRN-UMIN000033864. 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.</i>	A6
306.	WHO ICTRP 2019. <i>International study evaluating safety of Obinutuzumab alone or in combination with chemotherapy in patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: 2013-000087-29. F. Hoffmann- La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <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.</i>	A1
307.	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). 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.</i>	A2
308.	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. 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.</i>	A1
309.	WHO ICTRP 2019. <i>Phase I study of RG7159 in CD20-positive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Studiennummer des Sponsors: JPRN-JapicCTI-121787. Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <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.</i>	A1
310.	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. 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.</i>	A1
311.	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-</i>	A1

	003388-79. 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.	
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-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002443-28-HU</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
313.	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
314.	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
315.	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 / 2020-000354-10.</i> Studiennummer des Sponsors: CC-220-NHL-001 U1111-1254-1772. 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
316.	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> Studiennummer des Sponsors: PCYC-1130-CA. Pharmacoclytics 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
317.	WHO ICTRP 2020. <i>A Phase 1 Study of Acalabrutinib in Japanese Adult Patients With Advanced B-cell Malignancies: NCT03198650.</i> Studiennummer des Sponsors: D8220C00001. 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.	A2
318.	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> Studiennummer des Sponsors: CC-122-CLL-001. 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
319.	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> Studiennummer des Sponsors: CC-122-NHL-001. 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.	A1
320.	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

321.	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
322.	WHO ICTRP 2020. <i>A Phase I/II Study of Lenalidomide and Obinutuzumab With CHOP for Diffuse Large B Cell Lymphoma: NCT02529852</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>2015-0069 NCI-2015-01517</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
323.	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=EU-CTR2014-000582-47-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU-CTR2014-000582-47-DE</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
324.	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
325.	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
326.	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
327.	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> . Studiennummer des Sponsors: <i>ML40990</i> . Deok-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.	A1
328.	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
329.	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=EU-CTR2015-002100-83-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU-CTR2015-002100-83-DE</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
330.	WHO ICTRP 2020. <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-	A1

	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.	
331.	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 / 2014-001812-21</i> . Studiennummer des Sponsors: GO29383. 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.	A1
332.	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 / 2015-004845-25</i> . Studiennummer des Sponsors: BO29561. 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.	A1
333.	WHO ICTRP 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="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
334.	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
335.	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
336.	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 / 2014-004594-16</i> . Studiennummer des Sponsors: BO29448. 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
337.	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.	A1
338.	WHO ICTRP 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="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02055820">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02055820</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
339.	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> . Studiennummer des Sponsors: M16-788. 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
340.	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 / 2017-002587-41</i> . Studiennummer des	A1

	Sponsors: <i>GO40150</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.	
341.	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 / 2015-001364-19</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>BO29563</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
342.	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> . Studiennummer des Sponsors: <i>IPI-145-19</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.	A2
343.	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> . Studiennummer des Sponsors: <i>GO29687</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.	A1
344.	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 / 2015-002100-83</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>BH29812</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.	A1
345.	WHO ICTRP 2020. <i>A Study of Obinutuzumab + Bendamustine (BG) in Participants With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): NCT02320487</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>ML29538</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
346.	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 / 2015-001998-40</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>GO29833</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.	A1
347.	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> . Studiennummer des Sponsors: <i>WT29749</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
348.	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 / 2010-024194-39</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>BO21005</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
349.	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> . Studiennummer des Sponsors: <i>GAO4915g</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: 16.02.2021.	A1
350.	WHO ICTRP 2020. <i>A Study of Obinutuzumab (RO5072759) Induction in Patients With Relapsed/Refractory Waldenström Macroglobulinemia, OBI-1: NCT03679455</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>ML39235</i> . Polish Myeloma Consortium (Hrsg.). Verfügbar unter:	A1

	<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.	
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> . Studiennummer des Sponsors: 140396. 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 / 2011-004377-84</i> . Studiennummer des Sponsors: GO27834. 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.	A1
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 / 2013-003541-42</i> . Studiennummer des Sponsors: GO29044. 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 / 2014-003075-30</i> . Studiennummer des Sponsors: BP29541 RG7802. 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> . Studiennummer des Sponsors: BP40092. 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 / 2012-002038-34</i> . Studiennummer des Sponsors: GP28331. 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 / 2012-002351-42</i> . Studiennummer des Sponsors: GO28440. 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 / 2014-000812-33</i> . Studiennummer des Sponsors: GO29322. 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 Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT02242942 / 2014-001810-24</i> . Studiennummer des Sponsors: BO25323 CLL14. 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.	A1

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: NCT04464798 / 2020-000354-10.</i> Studiennummer des Sponsors: CC-220-NHL-001. 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 Study to Investigate the Efficacy and Safety of Bendamustine Compared With Bendamustine+Obinutuzumab (GA101) in Participants With Rituximab-Refractory, Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (GADOLIN): NCT01059630 / 2009-015504-25.</i> Studiennummer des Sponsors: GAO4753g GO01297. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01059630">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01059630</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
365.	WHO ICTRP 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="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
366.	WHO ICTRP 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="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
367.	WHO ICTRP 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="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
368.	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> Studiennummer des Sponsors: 2019-0565 NCI-2019-06675. 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
369.	WHO ICTRP 2020. <i>Acalabrutinib in Combination With Anti-CD20 and Venetoclax in Relapsed/Refractory or Untreated CLL/SLL/PLL: NCT02296918.</i> Studiennummer des Sponsors: ACE-CL-003. 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
370.	WHO ICTRP 2020. <i>Acalabrutinib With or Without Obinutuzumab in Treating Participants With Early-Stage Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma: NCT03516617.</i> Studiennummer des Sponsors: MC168E NCI-2018-00591 P30CA015083. 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
371.	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</i>	A1

	( <i>CLL</i> ). Studiennummer des Sponsors: <i>ACTRN12614000376640</i> . 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.	
372.	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> . Studiennummer des Sponsors: 2015-1097 NCI-2017-00183. 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
373.	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> . Studiennummer des Sponsors: OSU-14266 NCI-2015-00252. 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
374.	WHO ICTRP 2020. <i>Bendamustine, Obinutuzumab, and Venetoclax in Patients With Untreated Mantle Cell Lymphoma: NCT03872180</i> . Studiennummer des Sponsors: IRB00102827 NCI-2018-00995 Winship4363-18 ML40204. 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
375.	WHO ICTRP 2020. <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="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
376.	WHO ICTRP 2020. <i>Bendamustine + Obinutuzumab Induction With Obinutuzumab Maintenance in Untreated Mantle Cell Lymphoma: NCT03311126</i> . Studiennummer des Sponsors: UW16086 2017-0609 NCI-2017-01729 A534260 SMPH\MEDICINE\HEM-ONC Protocol Version 11/18/2019. University of Wisconsin, Madison (Hrsg.). Verfügbar unter: <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
377.	WHO ICTRP 2020. <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="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02569476">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02569476</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
378.	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
379.	WHO ICTRP 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: HO158. 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
380.	WHO ICTRP 2020. <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="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
381.	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 / 2009-012476-28</i> . Studiennummer des Sponsors: BO21004 (Stage 1b) CLL1. 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
382.	WHO ICTRP 2020. <i>CLLR3: Bendamustine + GA101 (BG) in Relapsed or Refractory CLL Followed by GA101 Maintenance for Responding Patients: NCT02320383</i> . Munich	A1

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

	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.	
383.	WHO ICTRP 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="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
384.	WHO ICTRP 2020. <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="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689869">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689869</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
385.	WHO ICTRP 2020. <i>Duvelisib With Obinutuzumab in Patients With CLL/SLL Previously Treated With a BTKi (SYNCHRONY): NCT02292225</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>IPI-145-18</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
386.	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: <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.	A1
387.	WHO ICTRP 2020. <i>Efficacy of Idelalisib and Obinutuzumab in Patient With Relapsed Refractory Waldenström's Macroglobulinemia: NCT02962401</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>RemodelWM3</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
388.	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 / 2013-004551-20</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>GS-US-312-0118</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
389.	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 / 2015-005439-41</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>ML29157</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
390.	WHO ICTRP 2020. <i>Efficacy of Upfront and Maintenance Obinutuzumab in Mantle Cell Lymphoma Treated by DHAP and MRD Driven Maintenance: NCT02896582</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>LyMa101</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
391.	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> . Studiennummer des Sponsors: <i>ACE-CL-007</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
392.	WHO ICTRP 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="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03010358">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03010358</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
393.	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:	A1

	<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.	
394.	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
395.	WHO ICTRP 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="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03276468">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03276468</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
396.	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
397.	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: 2016-000755-27</i> . 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.	A2
398.	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
399.	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
400.	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
401.	WHO ICTRP 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: FIL_GAEL. 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
402.	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
403.	WHO ICTRP 2020. <i>Gazyvaro and Low Dose Radiotherapy in Early Stage Follicular Lymphoma: NCT03341520 / 2016-002059-89</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.	A2
404.	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

405.	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
406.	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
407.	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
408.	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
409.	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
410.	WHO ICTRP 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="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
411.	WHO ICTRP 2020. <i>Neuroimaging in Patients Undergoing TMS for Depression: NCT02974296</i> . New York State Psychiatric Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02974296">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02974296</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
412.	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/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03113695">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03113695</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
413.	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/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02992522">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02992522</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
414.	WHO ICTRP 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="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393157">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393157</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
415.	WHO ICTRP 2020. <i>Obinutuzumab and Lenalidomide in Treating Patients With Previously Untreated Stage II-IV Grade 1-3a Follicular Lymphoma: NCT02871219</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>2015-0464 NCI-2016-01506 P30CA016672</i> . M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02871219">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02871219</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A2
416.	WHO ICTRP 2020. <i>Obinutuzumab Atezolizumab and Venetoclax in Richter transformation: NCT04082897</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>MOLTO</i> . Niguarda Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04082897">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04082897</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
417.	WHO ICTRP 2020. <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: <i>CLLTX1</i>	A1

	ML29747. German CLL Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03153514">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03153514</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	
418.	WHO ICTRP 2020. <i>Obinutuzumab in cGVHD After Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: NCT02867384</i> . Studiennummer des Sponsors: 16-256. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02867384">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02867384</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
419.	WHO ICTRP 2020. <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="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02750670">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02750670</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
420.	WHO ICTRP 2020. <i>Obinutuzumab in Combination With Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Mantle Cell Lymphoma: NCT02736617</i> . Studiennummer des Sponsors: STUDY00015255 NCI-2016-00398. OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02736617">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02736617</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
421.	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/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041190084">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041190084</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
422.	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> . Studiennummer des Sponsors: 151231. Michael Choi (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02611908">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02611908</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
423.	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/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03059251">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03059251</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
424.	WHO ICTRP 2020. <i>Phase 1b Safety and Efficacy Study of TRU-016: NCT01644253</i> . Aptevio Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01644253">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01644253</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
425.	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
426.	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
427.	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
428.	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
429.	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> . Studiennummer des Sponsors: 9469 NCI-2017-02361 P30CA015704 RG1717070. 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.	A1

430.	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 / 2016-002768-15</i> . Studiennummer des Sponsors: GS-US-401-2076 CLLRUmbrella2. 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
431.	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 / 2015-003909-42</i> . Studiennummer des Sponsors: GS-US-401-1958 CLLRUmbrella1. 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
432.	WHO ICTRP 2020. <i>Sequential Regimen of Bendamustin [B] Followed by GA101 and Ibrutinib [I] in CLL Patients: NCT02968563 / 2015-003909-42</i> . Studiennummer des Sponsors: GS-US-401-1958 CLLRUmbrella1. 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
433.	WHO ICTRP 2020. <i>Sequential Regimen of Bendamustin-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="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
434.	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 / 2018-003270-27</i> . Studiennummer des Sponsors: CLL2-BZAG. 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
435.	WHO ICTRP 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="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
436.	WHO ICTRP 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="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
437.	WHO ICTRP 2020. <i>Study Evaluating Safety and Efficacy of INCB050465 Combined With Bendamustine and Obinutuzumab in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (CIT-ADEL-102): NCT03039114</i> . Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <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.	A1
438.	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
439.	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.	A1
440.	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

441.	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.	A1
442.	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
443.	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.	A2
444.	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
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-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-AT</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-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-SE</a> , abgerufen am: 16.02.2021.	A1
447.	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
448.	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
449.	WHO ICTRP 2020. <i>Venetoclax-Obinutuzumab +/- Ibrut in R/R CLL: NCT04560322.</i> 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.	A1
450.	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.	A2
451.	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> Studiennummer des Sponsors: MOLTO. 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

452.	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
453.	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 / 2016-001185-28.</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.	A1
454.	WHO ICTRP 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="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
455.	WHO ICTRP 2021. <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) 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 / 2018-003198-93.</i> Studiennummer des Sponsors: CO40939. 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 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.	A1
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> Studiennummer des Sponsors: 17-513. 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	A1

	des Sponsors: <i>PER-004-13</i> . 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.	
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 / 2020-001021-31</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>GO41944</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: <i>NTR6043</i> . 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: <i>DRKS00007710</i> . 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: <i>DRKS00011773</i> . 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: <i>PER-039-16</i> . 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 / 2019-003228-18</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>CC-99282-CLL-001 U1111-1251-4261</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: 16.02.2021.	A1
468.	WHO ICTRP 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: <i>WA41937</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 / 2019-004291-20</i> . Studiennummer des Sponsors: <i>CO41942</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.	A1
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</i>	A1

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

	<i>Lymphoma: NCT04313608. Studiennummer des Sponsors: GO41943. 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.</i>	
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 / 2015-002467-42. Studiennummer des Sponsors: BO29562. 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.</i>	A1
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 / 2017-003648-18. Studiennummer des Sponsors: NP40126. 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.</i>	A1
473.	WHO ICTRP 2021. <i>A Study of Ibrutinib + Obinutuzumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT02537613. Studiennummer des Sponsors: 15-283. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <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.</i>	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 / 2015-001999-22. Studiennummer des Sponsors: GO29834. 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.</i>	A1
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. Studiennummer des Sponsors: ML30133. 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.</i>	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 / 2014-001361-28. Studiennummer des Sponsors: GO29365. 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.</i>	A1
477.	WHO ICTRP 2021. <i>A Study of RO7293583 in Participants With Unresectable Metastatic Tyrosinase Related Protein 1 (TYRP1)-Positive Melanomas: NCT04551352 / 2020-000793-18. Studiennummer des Sponsors: BP42169. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <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.</i>	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. 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.</i>	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 / 2017-004699-77. Studiennummer des Sponsors: CR108428 54179060CLL3011. Janssen Research &amp; 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.</i>	A1
480.	WHO ICTRP 2021. <i>A Study on Limiting Treatment Time With Acalabrutinib Combined With Obinutuzumab in People With CLL or SLL: NCT04722172. Studiennummer des</i>	A1

	Sponsors: 20-503. 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.	
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 / 2019-003327-37.</i> Studiennummer des Sponsors: CO41685. 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 / 2019-000416-28.</i> Studiennummer des Sponsors: BP41072. 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 / 2019-004034-42.</i> Studiennummer des Sponsors: CA41705. 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> Studiennummer des Sponsors: YO42610. 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.	A3
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> Studiennummer des Sponsors: NP39488. 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: 16.02.2021.	A1
490.	WHO ICTRP 2021. <i>CC-486, Lenalidomide, and Obinutuzumab for the Treatment of Recurrent or Refractory CD20 Positive B-cell Lymphoma: NCT04578600.</i> Studiennummer des Sponsors: 1548998 NCI-2020-05946 UCDC#282 P30CA093373. Joseph Tuscano	A1

	(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.	
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> . Studiennummer des Sponsors: MC1689 NCI-2018-00149 P30CA015083. 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.	A1
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 / 2015-000834-30</i> . Studiennummer des Sponsors: GS-US-401-1757. 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.	A1
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 / 2019-003854-99</i> . Studiennummer des Sponsors: CLL17. 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.	A1
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> . Studiennummer des Sponsors: AOM19363. 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.	A1
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.	A2
502.	WHO ICTRP 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	A2

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

	(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.	
503.	WHO ICTRP 2021. <i>Obinutuzumab in Combination With Venetoclax in Previously Untreated Follicular Lymphoma Patients: NCT02877550 / 2017-001175-23</i> . Studiennummer des Sponsors: SAKK 35/15. 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.	A2
504.	WHO ICTRP 2021. <i>Obinutuzumab in Marginal Zone Lymphoma: NCT03322865 / 2017-003149-56</i> . Studiennummer des Sponsors: OLYMP-1. 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.	A1
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 I Study of Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Revlimid in Combination With Polatuzumab (ViPOR-P) in Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma: NCT04739813</i> . Studiennummer des Sponsors: 210014 21-C-0014. 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.	A2
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> . Studiennummer des Sponsors: P20-486. 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:</i>	A1

	NCT04269902. 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.	
514.	WHO ICTRP 2021. <i>The Combination of Venetoclax and Obinutuzumab in People With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)</i> : NCT04447768. Memorial Sloan Kettering Cancer 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.	A1
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.	A1
518.	WHO ICTRP 2021. <i>Treatment by a Bispecific CD3xCD20 Antibody for Relapse/Refractory Lymphomas After CAR T-cells Therapy</i> : NCT04703686. Studiennummer des Sponsors: BiCAR. 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</i> : NCT02612311. 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)</i> : NCT04034056. 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.	A3
521.	WHO ICTRP 2021. <i>Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Revlimid (VIPOR) in Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma</i> : NCT03223610. 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.	A1
522.	WHO ICTRP 2021. <i>Venetoclax With Obinutuzumab and Magrolimab (VENOM) in Relapsed and Refractory Indolent B-cell Malignancies</i> : NCT04599634. 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 4-66 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 4-66 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GALLIUM

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Primäres Studienziel</b> Evaluation der Wirksamkeit einer Chemoimmuntherapie mit Obinutuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab (G-Chemo) in Bezug auf das vom Prüfarzt bewertete progressionsfreie Überleben (PFS, Progression-free survival) bei Patienten mit nicht vorbehandeltem follikulärem Lymphom (FL). Die Vergleichstherapie ist eine Chemoimmuntherapie mit Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Rituximab (R-Chemo).</p> <p><b>Sekundäre Studienziele</b> Bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen iNHL (Gesamtpopulation):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluation und Vergleich des durch den Prüfarzt beurteilten PFS zwischen den beiden Therapiearmen.</li> </ul> <p>Bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen iNHL (Gesamtpopulation) und für die Subpopulation von Patienten mit FL (FL-Population):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluation und Vergleich des durch ein IRC beurteilten PFS zwischen den beiden Therapiearmen.</li> <li>• Evaluation und Vergleich des Gesamtansprechens (OR, Overall response) und des CR am Ende der Induktionsbehandlung (Chemoimmuntherapie) zwischen den Therapiearmen, mit und ohne FDG-PET. Die Bewertung von OR und CR erfolgte durch den Prüfarzt.</li> <li>• Evaluation und Vergleich von OR und CR am Ende der Induktionsbehandlung zwischen den Therapiearmen, mit und ohne FDG-PET. Die Bewertung von OR und CR erfolgte durch das IRC.</li> <li>• Evaluation und Vergleich von OS, EFS, DFS/DOR und TTNLT zwischen den beiden Therapiearmen. Die Bewertung von EFS, DFS und DOR erfolgte durch den Prüfarzt.</li> <li>• Evaluation und Vergleich der Verträglichkeitsprofile zwischen den beiden Therapiearmen während Induktions- und Erhaltungstherapie.</li> <li>• Erhebung von PRO in beiden Therapiearmen.</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	GALLIUM ist eine offene, multizentrische, randomisierte Studie der Phase III mit zwei parallelen Therapiearmen (R-Chemo und G-Chemo). Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in einen der beiden Studienarme, G-Chemo oder R-Chemo, randomisiert. Die Randomisierung erfolgte separat für Patienten mit FL oder MZL. Sie wurde nach dem Chemotherapie-Regime, dem IPI und der geografischen Region stratifiziert.
<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 des Studienprotokolls stammt vom 14.01.2011.</p> <p><b>Erste Änderung des Studienprotokolls (Version A1), 26.07.2011:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung der Möglichkeit einer frühen Futility-Analyse basierend auf den Gesamtansprechraten nach Ende der Induktionsbehandlung der ersten 170 randomisierten Patienten mit FL. Die statistischen Methoden wurden entsprechend angepasst.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Für alle Patienten mit FL: Ergänzung der Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD, Minimal residual disease) auf Basis der Polymerasekettenreaktion (PCR, Polymerase chain reaction).</li> <li>• Ergänzung einer verbindlichen PET zum Screening und am Ende der Induktionsphase bei den ersten 170 Patienten mit FL in Studienzentren mit verfügbarem PET-Scanner.</li> </ul> <p><b>Zweite Änderung des Studienprotokolls (Version A2), 16.07.2012:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung einer DNS-Substudie bei Patienten, die ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Roche Clinical Repository (RCR) und der Entnahme und Aufbewahrung von DNS-Proben gegeben hatten.</li> </ul> <p><b>Dritte Änderung des Studienprotokolls (Version A3), 18.11.2012:</b></p> <p>Länderspezifische Änderung des Studienprotokolls für Frankreich auf Basis der Anmerkungen der französischen Gesundheitsbehörde (Nationale Agentur für die Sicherheit von Arzneimitteln und Gesundheitsprodukten [ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé]) vom 17.10.2012.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung einer fortgeschrittenen multifokalen Leukenzephalopathie (PML, Progressive multifocal leukoencephalopathy) als Ausschlusskriterium. Zusätzlich wurden Informationen zur PML-Diagnose, Evaluation und Behandlung bereitgestellt. Diese Änderungen wurden in Version A4 des Studienprotokolls übernommen.</li> </ul> <p><b>Vierte Änderung des Studienprotokolls (Version A4), 28.05.2013:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung zur Untersuchung der Milz und ihr Ansprechen bei Patienten mit MZL.</li> </ul> <p><b>Fünfte Änderung des Studienprotokolls (Version A5), 22.03.2014:</b></p> <p>In der pivotalen Studie CLL11 wurde bei Patienten unter Obinutuzumab eine höhere Inzidenz an Thrombozytopenie und Blutungsereignissen, insbesondere im ersten Behandlungszyklus, beobachtet als in den Kontrollarmen. Aufgrund dessen wurden Richtlinien zum Umgang mit Patienten mit Thrombozytopenien (insbesondere, wenn diese im ersten Behandlungszyklus auftraten) sowie Patienten, die Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmer als Begleitmedikation bekamen, hinzugefügt.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologisch dokumentiertes CD20-positives, indolentes B-Zell-NHL folgender Typen: FL Grad 1 - 3A, splenisches, nodales oder extranodales MZL</li> <li>• Erkrankungsstadium III oder IV nach Ann Arbor, auch Stadium II bei hoher Tumorlast („mit Bulky Disease“, definiert als Tumor mit einem Durchmesser <math>\geq 7</math> cm)</li> <li>• Bei Patienten mit FL: Behandlungsbedürftige Erkrankung, dabei muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hohe Tumorlast, definiert als nodale oder extranodale (mit Ausnahme der Milz) Masse von <math>\geq 7</math> cm im größten Durchmesser (Bulky Disease)</li> <li>- Lokale Beschwerden oder eine Einschränkung der normalen Organfunktion durch die fortschreitende nodale Erkrankung oder durch die extranodale Tumormasse</li> <li>- Vorhandensein von B-Symptomen (Fieber, Nachtschweiß oder unbeabsichtigter Gewichtsverlust von <math>&gt; 10</math> % des normalen Körpergewichts innerhalb von maximal sechs Monaten)</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vorliegen einer symptomatischen extranodalen Erkrankung (z. B. Pleuraergüsse, peritonealer Aszites)</li> <li>- Zytopenie aufgrund des Lymphoms (absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten <math>&lt; 1,0 \times 10^9/L</math>, Hämoglobin <math>&lt; 10</math> g/dL und/oder Thrombozytenzahl <math>&lt; 100 \times 10^9/L</math>)</li> <li>- Beteiligung von <math>\geq 3</math> Lymphknotenregionen (Durchmesser jeweils <math>\geq 3</math> cm)</li> <li>- Symptomatische Milzvergrößerung</li> <li>• Bei Patienten mit symptomatischem splenischem, nodalem oder nicht-gastrischem extranodalen MZL: neu aufgetretene Erkrankung oder Rezidiv nach einer lokalen Therapie (Operation oder Strahlentherapie) mit Behandlungsbedarf, nach Ermessen des Prüfarztes</li> <li>• Bei Patienten mit symptomatischem gastrischem extranodalen MZL: Helicobacter pylori-negative Erkrankung (neu aufgetreten oder rezidiert nach einer lokalen Therapie (Operation oder Strahlentherapie) und nach Ermessen des Prüfarztes behandlungsbedürftig) oder Helicobacter pylori-positive Erkrankung, die nach einer antibiotischen Behandlung stabil, fortgeschritten oder rezidiert und nach Ermessen des Prüfarztes behandlungsbedürftig war</li> <li>• Mindestens eine zweidimensional messbare Läsion (<math>&gt; 2</math> cm in der größten Dimension, gemessen mittels CT oder MRT) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bei Patienten mit splenischem MZL stellte eine vergrößerte Milz im CT oder in der körperlichen Untersuchung (wenn mindestens 2 cm unter Rippenbogen tastbar) eine messbare Läsion dar, sofern keine andere Erklärung als eine Lymphombeteiligung infrage kam. Eine vergrößerte Leber wurde nur dann als einzige messbare Läsion berücksichtigt, wenn eine Leberbiopsie ein NHL der Leber bestätigte</li> </ul> </li> <li>• Fähigkeit und Bereitschaft zur schriftlichen Einverständniserklärung („Informed consent“) und Befolgung der Studienprozeduren</li> <li>• Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• ECOG Leistungsstatus von 0, 1 oder 2</li> <li>• Adäquate hämatologische Funktion (es sei denn, die Abweichungen waren eine Folge des NHL), definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hämoglobin <math>\geq 9,0</math> g/dL</li> <li>- absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten <math>\geq 1,5 \times 10^9/L</math></li> <li>- Thrombozytenzahl <math>\geq 75 \times 10^9/L</math></li> </ul> </li> <li>• Bei Männern ohne chirurgische Sterilisation: Einverständnis zur Verwendung von Barrieremethoden zur Empfängnisverhütung während der Behandlungsdauer und mindestens drei Monate nach der letzten Dosis Obinutuzumab, Rituximab oder Bendabzw. nach den zentrums-spezifischen Richtlinien zur Chemotherapie mit CHOP oder CVP, je nachdem, welcher Zeitraum länger war. Zusätzlich mussten männliche Patienten zustimmen, ihre Partnerinnen anzuhalten, zusätzliche Verhütungsmethoden wie orale Kontrazeptiva, Intrauterinpressare, lokale Barrieremethoden der Kontrazeption oder spermizide Cremes anzuwenden</li> <li>• Bei gebärfähigen Frauen: Einverständnis zur Verwendung von zwei angemessenen Methoden zur Empfängnisverhütung wie orale Kontrazeptiva, Intrauterinpressare oder lokale Barrieremethoden der Kontrazeption in Verbindung mit spermiziden Cremes während der Behandlungsphase und bis mindestens zwölf Monate nach der letzten Dosis Obinutuzumab oder Rituximab oder für mindestens drei Monate nach</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der letzten Dosis Benda bzw. nach den zentrumsspezifischen Richtlinien zur Chemotherapie mit CHOP oder CVP, je nachdem, welcher Zeitraum länger war</p> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere allergische oder anaphylaktische Reaktionen auf eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern (mAb) in der Vergangenheit (z. B. Patienten mit Kontraindikation von Rituximab aus Sicherheitsgründen)</li> <li>• Bekannte Hypersensitivität auf einen der Wirkstoffe, die in der Studie eingesetzt werden</li> <li>• Bekannte Empfindlichkeit gegen murine Produkte</li> <li>• Empfindlichkeit gegenüber Mannit in der Vergangenheit</li> <li>• Lymphom des zentralen Nervensystems, leptomeningeales Lymphom oder histologischer Nachweis einer Transformation in ein aggressives Lymphom</li> <li>• FL Grad 3B, kleinzelliges lymphozytisches Lymphom oder Morbus Waldenström</li> <li>• Erkrankung im Ann-Arbor-Stadium I</li> <li>• Bei Patienten mit FL: vorangegangene NHL-Behandlung mit Chemotherapie, Immuntherapie oder Radiotherapie <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Verwendung von niedrig dosiertem Methotrexat (MTX) bei rheumatoider Arthritis (üblicherweise 7,5 bis 20 mg pro Woche) wird nicht als Chemotherapie für Lymphome angesehen. MTX sollte 2-3 Wochen vor Beginn der Chemoimmuntherapie abgesetzt werden, da die Kombination von MTX und Chemoimmuntherapie das Risiko von Immunsuppression und Infektionen erhöht</li> </ul> </li> <li>• Bei Patienten mit einem non-FL: vorangegangene Behandlung mit Chemotherapie oder Immuntherapie</li> <li>• Regelmäßige Behandlung mit Kortikosteroiden innerhalb der letzten vier Wochen vor Beginn von Behandlungszyklus 1, es sei denn, die Behandlung erfolgte für eine andere Indikation als NHL und in einer Dosierung von ≤ 30 mg/Tag Prednison (oder Äquivalent) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten, die eine Behandlung mit Kortikosteroiden in einer Dosierung von ≤ 30 mg/Tag Prednison (oder Äquivalent) erhielten, mussten mindestens vier Wochen vor Randomisierung eine stabile Dosierung nachweisen</li> <li>- Im Falle einer dringend benötigten Behandlung mit Glukokortikoiden, konnten 100 mg Prednison (oder Äquivalent) für maximal fünf aufeinanderfolgende Tage verabreicht werden. Es mussten jedoch alle Tumorbewertungen vor Beginn der Behandlung erfolgen. Die Kortisonbehandlung muss vor Randomisierung beendet sein</li> <li>- Falls eine Vorbehandlung mit Glukokortikoiden erfolgte, bevor der Entschluss gefasst wurde, den Patienten in die Studie aufzunehmen, musste die Behandlung mindestens sieben Tage vor Screening beendet sein</li> </ul> </li> <li>• Patienten mit einer bestätigten PML in der Anamnese</li> <li>• Vorgeschichte anderer maligner Erkrankungen, mit Ausnahme von: <ul style="list-style-type: none"> <li>- einem kurativ behandelten Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder Zervix-Karzinom in situ zu irgendeinem Zeitpunkt vor der Studie</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- anderen vorstehend nicht genannten Krebserkrankungen, welche durch einen operativen Eingriff kuriert werden konnten und bei denen der Patient seit <math>\geq 5</math> Jahren ohne weitere Behandlung krankheitsfrei war</li> <li>• Nachweis einer relevanten, unkontrollierten Begleiterkrankung, die eine protokollkonforme Durchführung oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen könnte; einschließlich relevanter kardiovaskulärer Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz The New York Heart Association (NYHA)-Stadium III oder IV, Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate, instabile Arrhythmien oder instabile Angina pectoris) oder Lungenerkrankungen (einschließlich obstruktiver Lungenerkrankung und Bronchospasmen in der Anamnese)</li> <li>• Bei Patienten mit CHOP-Chemotherapie: linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) <math>&lt; 50</math> %, gemessen durch Multigated acquisition (MUGA)-Scan oder Echokardiogramm</li> <li>• Bekannte aktive bakterielle, virale, mykotische, mykobakterielle, parasitäre oder andere Infektionen (mit Ausnahme von Pilzinfektionen des Nagelbetts) oder jegliche bedeutende Infektion, die eine Behandlung mit intravenösen Antibiotika oder eine Hospitalisierung innerhalb der letzten vier Wochen vor Beginn des ersten Behandlungszyklus erforderten</li> <li>• Patienten mit Verdacht auf eine aktive oder latente Tuberkulose (latente Tuberkulose musste durch einen positiven Interferon-Gamma-Freisetzungstest bestätigt werden)</li> <li>• Impfung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung</li> <li>• Kürzlich erfolgter relevanter chirurgischer Eingriff (innerhalb von vier Wochen vor Beginn des ersten Behandlungszyklus), außer zu Diagnosezwecken</li> <li>• Einer der folgenden abnormen Laborwerte (außer Laborbefund aufgrund des NHL): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kreatinin <math>&gt; 1,5</math> x oberer Normwert (ULN, Upper limit of normal) (außer bei normaler Kreatinin-clearance) oder berechnete Kreatinin-clearance <math>&lt; 40</math> ml/min (nach Cockcroft-Gault)</li> <li>- Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) <math>&gt; 2,5</math> x ULN</li> <li>- Gesamtbilirubin <math>&gt; 1,5</math> x ULN (oder <math>&gt; 3</math> x ULN bei Patienten mit einem dokumentierten Gilbert-Syndrom)</li> <li>- International Normalized Ratio (INR) oder Prothrombinzeit (PT) <math>&gt; 1,5</math> x ULN (ohne Antikoagulationstherapie)</li> <li>- Partielle Thromboplastinzeit (PTT, Partial thromboplastin time) oder aktivierte PTT (aPTT) <math>&gt; 1,5</math> x ULN (ohne Lupus-Antikoagulans)</li> </ul> </li> <li>• Patienten mit chronischer Hepatitis B (definiert als positive Hepatitis B-Oberflächenantigen (HBsAg, Hepatitis B surface antigen)-Sero-logie) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit einer okkulten HBV-Infektion oder einer abgelau-fene HBV-Infektion (definiert als HBsAg-negativ und Hepati-tis B-Core-Antikörper (HBcAb)-positiv) konnten in die Studie aufgenommen werden, wenn keine HBV-DNS nachweisbar war und sie einwilligten, sich einem monatlichen DNS-Test zu unter-ziehen. Patienten, die nach einer Impfung oder einer abgelau-fe-</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nen, jedoch ausgeheilten Hepatitis B protektive Titer von Hepatitis B-Oberflächen-Antikörper (HBs-Ab, Hepatitis B surface antibody) hatten, waren für die Studie geeignet</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit einem positiven Ergebnis auf Hepatitis C-Virus (HCV)-Antikörper konnten nur in die Studie eingeschlossen werden, wenn die PCR für Hepatitis C-Virus Ribonukleinsäure (HCV-RNS) negativ war</li> <li>• Patienten mit einem anamnestisch bekannten positiven Serostatus für das Humane Immundefizienz-Virus (HIV)</li> <li>• Positive Testergebnisse auf das humane T-Zell-lymphotrope Virus Typ 1 (HTLV-1) in betroffenen Ländern (diese schließen ein: Japan, das karibische Becken, Südamerika, Afrika südlich der Sahara und Melanesien)</li> <li>• Schwangerschaft oder Stillzeit</li> <li>• Lebenserwartung &lt; 12 Monate</li> <li>• Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einer Arzneimittelintervention innerhalb von 28 Tagen vor Beginn des ersten Behandlungszyklus und während der Studienlaufzeit</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde in 18 Ländern an insgesamt 177 Studienzentren durchgeführt:</p> <p>Australien (8), Belgien (3), Kanada (7), China (13), Tschechische Republik (3), Finnland (1), Frankreich (7), Deutschland (45), Ungarn (4), Israel (3), Italien (8), Japan (24), Russland (3), Spanien (6), Schweden (1), Taiwan (2), Großbritannien (29), USA (10)</p> <p>In Deutschland wurden 237 Patienten in insgesamt 45 Studienzentren betreut.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>GALLIUM ist in eine Induktionsphase, eine Erhaltungs- bzw. Beobachtungsphase und eine Follow-up Phase unterteilt.</p> <p>In der gesamten Studie (Induktions- und Erhaltungsphase) musste die Gabe von Rituximab und Obinutuzumab in einer klinischen Einrichtung erfolgen (ambulant oder stationär). Während der Gabe musste der Patient durchgehend vom Prüfarzt in Reanimationsbereitschaft beobachtet werden.</p> <p>Die Administration der Studienmedikation war abhängig von der vom Studienzentrum gewählten Chemotherapie (CHOP, CVP oder Benda). Um IRR zu minimieren, ging der Antikörperinfusion eine Prämedikation voraus in Form von oraler Gabe von Acetaminophen/Paracetamol (650 – 1.000 mg) und einem Antihistaminikum, z. B. Diphenhydramin (50 – 100 mg), 30 - 60 Minuten vor der Antikörperinfusion.</p> <p><b>Chemotherapie-Regimes</b></p> <p>Jedes Studienzentrum wählte von den nachstehend aufgeführten Standard-Chemotherapie-Regimes für Patienten mit FL vorab eines aus, das bei allen Patienten in der Induktionsphase zusätzlich zu dem jeweiligen Antikörper eingesetzt wurde. Für Patienten mit non-FL wurde die Entscheidung für eines der drei Chemotherapie-Regimes individuell getroffen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CHOP</b> 6 Zyklen (à 21 Tage), in denen an Tag 1 jeweils folgende Medikamente verabreicht wurden: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cyclophosphamid: 750 mg/m<sup>2</sup> i.v.</li> <li>- Doxorubicin: 50 mg/m<sup>2</sup></li> <li>- Vincristin: 1,4 mg/m<sup>2</sup> (2 mg Maximum) i.v.</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verabreichung an den Tagen 1 – 5:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prednison (oder Prednisolon/Methylprednisolon): 100 (80) mg p. o. (i.v.)</li> </ul> <p>• <b>CVP</b></p> <p>8 Zyklen (à 21 Tage), in denen an Tag 1 jeweils folgende Medikamente verabreicht wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cyclophosphamid: 750 mg/m<sup>2</sup> i.v.</li> <li>- Vincristin: 1,4 mg/m<sup>2</sup> (2 mg Maximum) i.v.</li> </ul> <p>Verabreichung an den Tagen 1 – 5:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prednison (oder Prednisolon/Methylprednisolon): 100 (80) mg p. o. (i.v.)</li> </ul> <p>• <b>Benda:</b></p> <p>6 Zyklen (à 28 Tage), in denen an den Tagen 1 und 2 jeweils folgende Medikamente verabreicht wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Benda: 90 mg/m<sup>2</sup> i.v.</li> </ul> <p>Verabreichung an Tag 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prednison (oder Prednisolon/Methylprednisolon): 100 (80) mg p. o. (i.v.)</li> </ul> <p><b>Induktionsphase:</b></p> <p><b>R-Chemo: Rituximab mit Chemotherapie (Kontrollgruppe)</b></p> <p>Über die Induktionsphase hinweg wurden insgesamt sechs bis acht Dosen Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> verabreicht, jeweils am ersten Tag des jeweiligen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion zusätzlich zur gewählten Chemotherapie. Am Zyklustag 1 sollten Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon mindestens 60 Minuten vor, die übrigen Wirkstoffe des jeweiligen Chemotherapie-Regimes mindestens 30 Minuten nach Rituximab verabreicht werden.</p> <p><b>G-Chemo: Obinutuzumab mit Chemotherapie</b></p> <p>Über die Induktionsphase hinweg wurden insgesamt acht bis zehn Dosen Obinutuzumab 1.000 mg verabreicht, im ersten Behandlungszyklus an den Tagen 1, 8 und 15, in den Folgezyklen 2 bis 8 jeweils am ersten Tag als intravenöse Infusion zusätzlich zur gewählten Chemotherapie. Am Zyklustag 1 sollten Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon mindestens 60 Minuten vor, die übrigen Wirkstoffe des jeweiligen Chemotherapie-Regimes mindestens 30 Minuten nach Obinutuzumab gegeben werden.</p> <p><b>Erhaltungsphase:</b></p> <p>Patienten mit CR oder PR unter R-Chemo bzw. G-Chemo erhielten als Erhaltungstherapie im Anschluss an die Induktionsphase alle zwei Monate 375 mg/m<sup>2</sup> Rituximab bzw. 1.000 mg Obinutuzumab bis zur Krankheitsprogression (PD, Progressive disease) oder über einen Zeitraum von maximal zwei Jahren.</p> <p><b>Beobachtungsphase:</b></p> <p>Patienten mit SD nach der Induktionsphase wurden bis zur PD oder über maximal zwei Jahre weiter beobachtet.</p> <p><b>Follow-up Phase:</b></p> <p>Patienten mit CR, PR oder SD während Erhaltungs- oder Beobachtungsphase werden bis zur PD oder bis zum Studienende (etwa 10,2 Jahre nach Einschluss des ersten Patienten) nachbeobachtet.</p> <p>Patienten mit PD während der Induktionsphase wurden unmittelbar in die Follow-up Phase überführt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Dosisanpassungen:</b> Dosisanpassungen waren ausschließlich bei Toxizitätsreaktionen erlaubt, die in kausalem Bezug zur Verabreichung der Studienmedikation beurteilt wurden und innerhalb von 72 Stunden vor Tag 1 des nachfolgenden Behandlungszyklus auftraten.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	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> PFS bei Patienten mit FL (FL-Population), definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer PD oder eines Rezidivs, bewertet durch den Prüfarzt entsprechend den „Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma“, oder bis zum Tod (unabhängig von der Todesursache). Patienten ohne PD oder Tod werden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert. Fehlt nach der Baseline-Visite eine weitere Tumorbeurteilung, werden die Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Zusätzlich zur Bewertung durch den Prüfarzt erfolgt die Analyse des PFS in der FL-Population auf Basis der IRC-Bewertung in der vorstehend beschriebenen Weise.</p> <p><b>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS bei Patienten mit FL und MZL (Gesamtpopulation), Analyse analog zum primären Wirksamkeitsendpunkt</li> </ul> <p>Die folgenden sekundären Wirksamkeitsendpunkte werden sowohl für die FL-Population als auch für die Gesamtpopulation ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CR-Rate am Ende der Induktionsphase (Analyse mit und ohne PET)</li> <li>• OS, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod (unabhängig von der Todesursache). Patienten ohne dokumentiertes Sterbedatum werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem sie nachweislich noch lebten (Dokumentation durch den Prüfarzt)</li> <li>• Gesamtansprechrate (ORR, Overall response rate) am Ende der Induktionsphase, definiert als CR oder PR (Analyse mit und ohne PET)</li> <li>• EFS, definiert als Zeit zwischen der Randomisierung und PD, Rezidiv, Tod (unabhängig von der Todesursache) oder dem Beginn einer NALT (Dokumentation durch den Prüfarzt). Patienten ohne entsprechendes Ereignis werden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung. Patienten ohne Tumorbeurteilung nach Baseline werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert</li> <li>• TTNLT, definiert als Zeit zwischen der Randomisierung und dem Beginn einer NALT oder Tod (unabhängig von der Todesursache). Patienten ohne TTNLT-Ereignis werden zum letzten Datum des bekannten Überlebens zensiert</li> <li>• DFS bei Patienten mit CR vor Beginn einer NALT, definiert als Zeit zwischen dem Datum der ersten CR-Dokumentation und dem Datum eines PFS-Ereignisses. Patienten ohne PFS-Ereignis nach CR werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert</li> <li>• DOR bei Patienten mit CR oder PR, definiert als Zeit zwischen dem Erstauftreten der Remission (vollständig oder partiell) und einem PFS-Ereignis. Patienten mit PR oder CR, aber ohne PFS-Ereignis, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert</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>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• FACT-Lym for Patients with Lymphoma</li> <li>• European quality of life-5 dimensions-3 level questionnaire (EQ-5D-3L)</li> </ul> Parameter zur Untersuchung des Verträglichkeitsprofils
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Berechnung der Fallzahl war auf das primäre Studienziel ausgelegt, die Wirksamkeit von G-Chemo gegenüber R-Chemo bei Patienten mit FL bezogen auf das PFS (Bewertung durch Prüfarzt).</p> <p>Für die Schätzung der benötigten Anzahl an PFS-Ereignissen zum Nachweis der Wirksamkeit von G-Chemo im Vergleich mit R-Chemo wurden folgende Annahmen getroffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zweiseitiger Log-Rank-Test mit einem Signifikanzniveau von 5 %</li> <li>• Analyse in der FL-Population</li> <li>• Gewünschte Power von 80 %, um eine HR von G-Chemo im Vergleich mit R-Chemo von 0,74 zu entdecken. Dies entspricht einer Verbesserung des 3-Jahres-PFS von 70,7 % auf 77,4 % oder einer Verbesserung des medianen PFS von 6 auf 8,1 Jahre</li> <li>• Exponentialverteilung des PFS</li> <li>• Jährliche drop-out-Rate von 2,5 %</li> <li>• Durchführung einer Zwischenauswertung für Futility nach ungefähr 30 % der gesamten (durch den Prüfarzt bestimmten) PFS-Ereignisse. Durchführung einer weiteren Zwischenauswertung für Wirksamkeit nach ungefähr 67 % der gesamten (durch den Prüfarzt bestimmten) PFS-Ereignisse. Wirksamkeit und (unverbindliche) Futility-Grenzen wurden unter Verwendung der Lan-DeMets Näherung für die O'Brien-Fleming Formel berechnet</li> <li>• Zusätzlich am Ende der Induktionsphase für die ersten 170 randomisierten FL-Patienten: Durchführung einer Futility-Analyse basierend auf den CR-Raten (bestimmt durch ein CT oder MRT, aber nicht FDG-PET)</li> </ul> <p>Unter Berücksichtigung der getroffenen Annahmen waren 370 PFS-Ereignisse erforderlich, um eine Power von 80 % für die Primäranalyse zu erreichen.</p> <p>Um 370 PFS-Ereignisse zu erhalten, sollten, basierend auf den obigen Annahmen, 1.200 Patienten mit FL innerhalb von 49 Monaten in die Studie eingeschlossen und weitere 29 Monate nach Randomisierung der letzten Patienten nachbeobachtet werden. Dies entspricht einer gesamten Nachbeobachtungszeit für das PFS von ungefähr 78 Monaten (6,5 Jahre). Zusätzlich war der Einschluss von etwa 200 Patienten mit non-FL (d. h. Patienten mit MZL) in die Studie geplant. Die Anzahl wurde bestimmt auf Basis einer Machbarkeitsschätzung im Vorfeld der Studie. Diese Subgruppe war nicht gepowert, um statistisch signifikante Unterschiede aufzuzeigen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Für GALLIUM waren drei Zwischenauswertungen prospektiv geplant, die beiden ersten zur Futility und die dritte zur Wirksamkeit.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die erste Zwischenauswertung zur Futility erfolgte auf Basis der CR-Raten zum Ende der Induktionsphase für die ersten 170 Patienten mit FL. IDMC bewertete die Ergebnisse am 24.10.2012 und empfahl die Studienfortsetzung.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die zweite Zwischenauswertung zur Futility fand auf Basis des PFS statt, nachdem 30 % der erforderlichen Prüfarzt-bewerteten PFS-Ereignisse (d. h. etwa 111 Ereignisse) aufgetreten waren. Datenschnitt für die zweite Zwischenauswertung war der 20.02.2014. Das IDMC bewertete die Daten am 31.07.2014 und empfahl die Studienfortsetzung.</li> <li>• Die dritte Zwischenauswertung zur Wirksamkeit war geplant nach Auftreten von 67 % der vom Prüfarzt bewerteten PFS-Ereignisse (d. h. etwa 248 Ereignisse). Datenschnitt für die dritte Zwischenauswertung war der 31.01.2016. Das IDMC bewertete die Daten am 20.05.2016 und empfahl die vollständige Auswertung der Studie, da zu diesem Zeitpunkt das Signifikanzniveau für den primären Endpunkt in der FL-Population unterschritten war, die PFS-Daten der Prüferbewertung mit denen der IRC-Bewertung übereinstimmten und die beiden HR unterhalb des im Protokoll definierten Wertes (0,74) lagen. Die dritte Zwischenauswertung mit Datenschnitt am 31.01.2016 ist somit als die primäre Analyse anzusehen.</li> </ul> <p>Ein weiterer Datenschnitt erfolgte am 10.09.2016. Zu diesem Zeitpunkt hatten alle Patienten die Erhaltungsphase beendet, und es standen Daten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit für eine mediane Studiendauer von 41,1 Monaten zur Verfügung.</p> <p>Ein weiterer Datenschnitt erfolgte am 03.03.2017. Dieser stellt die Auswertung zur Verträglichkeit an Tag 90 innerhalb des amerikanischen Zulassungsverfahrens dar. Zu diesem Zeitpunkt wurden ausschließlich Endpunkte zur Verträglichkeit erhoben.</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-Chemo oder R-Chemo) der Induktionsphase basierte auf einem hierarchisch-dynamischen Randomisierungsschema.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Es wurde eine Randomisierung nach folgenden Faktoren verwendet:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Chemotherapie-Regime (CHOP, CVP oder Benda)</li> <li>2. IPI-Risikogruppe (für FL: niedrig, intermediär, hoch; für MZL: niedrig/niedrig-intermediär oder hoch-intermediär/hoch)</li> <li>3. Geografische Region (Westeuropa, Osteuropa, Süd- und Zentralamerika, Nordamerika, andere)</li> </ol> <p>Das Zuteilungsverhältnis der Patienten zu einem der beiden Studienarme (G-Chemo oder R-Chemo) der Induktionsphase betrug 1:1.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte über drei Stufen getrennt für Patienten mit FL oder MZL. Die erste Stufe stellte sicher, dass die Anzahl der Patienten in beiden Behandlungsarmen annähernd gleich war.</p> <p>Bei ausbalancierter erster Stufe gewährleistete die zweite Stufe eine ausgeglichene Verteilung der Behandlungen innerhalb der Strata.</p> <p>Bei Ausbalancierung der ersten beiden Stufen garantierte die dritte Stufe eine ausgeglichene Verteilung nach der geografischen Region.</p> <p>Da davon ausgegangen wurde, dass die geografische Region keinen wesentlichen prognostischen Wert für die Behandlung besitzt und zur Vermeidung eines Wirksamkeitsverlustes, wurde der Faktor Region zwar in der Randomisierung berücksichtigt, nicht jedoch in den stratifizierten primären und sekundären Analysen.</p>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Für die Randomisierung stand ein IxRS zur Verfügung.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Das IxRS ordnete jedem Patienten eine spezifische Identifikationsnummer und eine der beiden Studienmedikationen zu.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde vom interaktiven Sprachantwort-System (IVRS, Interactive voice response systems)-Anbieter Almac Clinical Technologies LLC (Souderton, PA, USA) erstellt. Die Aufnahme der Patienten in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt, wenn die Voraussetzungen zur Studienteilnahme erfüllt waren.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelte sich um eine offene Studie, d. h. sowohl Patienten als auch Prüfarzte waren unverblindet gegenüber der erhaltenen Intervention. Um einen möglichen Bias zu reduzieren, analysierte ein beauftragtes IDMC die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsdaten zu vordefinierten Zeitpunkten anhand zuvor festgelegter Kriterien. Darüber hinaus blieb das IRC, das zusätzlich zu den Prüfarzten eine Wirksamkeitsbewertung vornahm, im Studienverlauf bzgl. der Behandlungszuordnung verblindet. Die hohe Übereinstimmung zwischen den Prüfarzt- und den IRC-bewerteten Endpunkten lässt darauf schließen, dass das Wissen des Prüfarztes um die jeweilige Behandlung der Patienten zu keinem Bias führte.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Alle geplanten Analysen zu den primären und sekundären Zielkriterien wurden in einem statistischen Analyseplan spezifiziert, welcher vor dem ersten Datenschnitt erstellt und finalisiert wurde.</p> <p>Analysen zur Wirksamkeit wurden gemäß dem ITT-Prinzip auf Basis aller randomisierten Patienten gemäß ihres durch Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarmes durchgeführt.</p> <p><b>Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts gemäß Analyseplan:</b> Für das primäre Studienziel wurden nur FL-Patienten ausgewertet. Es wurde ein Test auf Gleichheit im PFS mit den folgenden Hypothesen durchgeführt:</p> $H_0: \text{PFS}_{\text{G-Chemo}} = \text{PFS}_{\text{R-Chemo}} \text{ VS.}$ $H_1: \text{PFS}_{\text{G-Chemo}} \neq \text{PFS}_{\text{R-Chemo}}$ <p>Zur Anwendung kam ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test zum Signifikanzniveau von 5 %. Der Test war stratifiziert nach erhaltener Chemotherapie und FLIPI Risiko Gruppe. Um Effizienzverluste zu vermeiden, wurde die geografische Region nicht als Stratum berücksichtigt, da davon ausgegangen wurde, dass diese keinen prognostischen Wert für das PFS hat.</p> <p>Zur Schätzung der Verteilung des PFS wurden Kaplan-Meier-Schätzer in jedem Studienarm berechnet. Da nicht davon ausgegangen wurde, dass das mediane PFS in dieser Studie erreicht werden würde, wurden für je-</p>

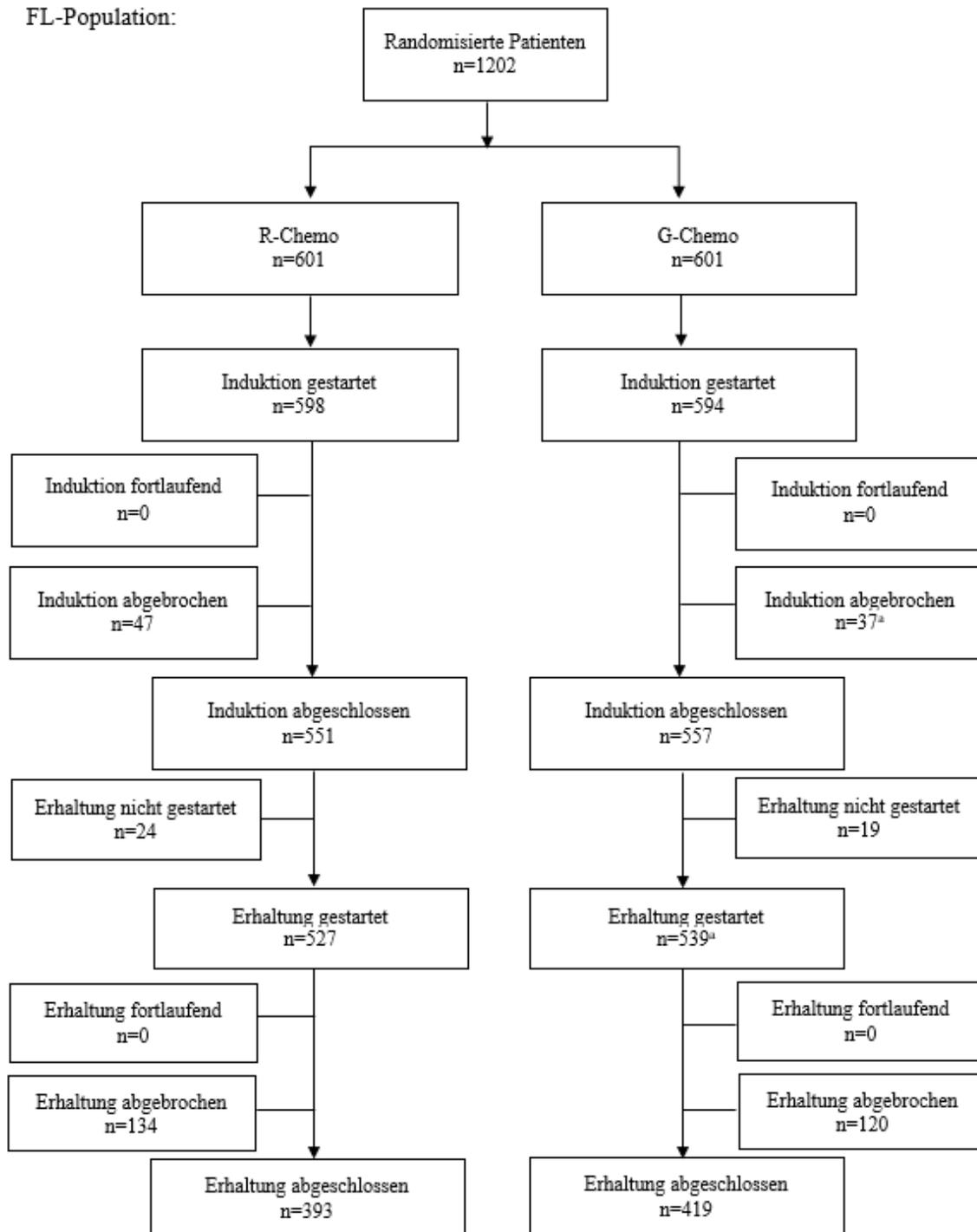
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>den Behandlungsarm die Schätzungen zur 2- und 3-Jahres PFS (inklusive der zugehörigen 95 % Konfidenzintervalle) dargestellt. Ein stratifiziertes Cox-Modell (Proportional hazards model) lieferte Hazard-Ratios zur Schätzung des Behandlungseffekts (inklusive 95 % Konfidenzintervalle).</p> <p><b>Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte gemäß Analyseplan:</b></p> <p>Die Analysen des OS sowie aller weiteren sekundären Endpunkte, die Zeiten bis zum Ereignis angeben (EFS, DFS, DOR und TTNLT), erfolgten analog der Methodik zur Analyse des primären Endpunkts. Histologie (FL oder non-FL) wurde zusätzlich als Stratifizierungsfaktor in den stratifizierten Analysen berücksichtigt.</p> <p>Mit einem stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests wurden die Ansprechraten in den Behandlungsarmen verglichen. Dabei wurden die für den primären Endpunkt beschriebenen Stratifikationsfaktoren verwendet. Zusätzlich wurden 95 % Konfidenzintervalle für jede Behandlungsgruppe angegeben.</p> <p>Zur Adjustierung des multiplen Testens erfolgte das Testen mit einer vorgegebenen Reihenfolge („Fixed sequence testing procedure“) mit dem Ziel den Gesamtfehler 1. Art auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 zu kontrollieren.</p> <p>Für folgende vom Prüfarzt erhobene sekundäre Endpunkte wurde in der gegebenen Reihenfolge getestet, ob es einen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen gibt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS für die Gesamtpopulation</li> <li>• CR-Rate (ohne FDG-PET) am Ende der Induktionstherapie in der FL-Population</li> <li>• CR-Rate (ohne FDG-PET) am Ende der Induktionstherapie in der Gesamtpopulation</li> <li>• OS in der FL-Population</li> <li>• OS in der Gesamtpopulation</li> <li>• ORR (ohne FDG-PET) am Ende der Induktionstherapie in der FL-Population</li> <li>• ORR (ohne FDG-PET) am Ende der Induktionstherapie in der Gesamtpopulation</li> </ul> <p>Eine gegebene Hypothese in obiger Liste wurde nur dann verworfen/abgelehnt, wenn alle vorherigen Hypothesen zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 auch verworfen/abgelehnt wurden.</p> <p>Für die restlichen oben nicht aufgeführten Endpunkte (EFS; TTNLT; DFS; DOR; CR-Rate und ORR mit FDG-PET (wo zutreffend)) wurde nicht für multiples Testen adjustiert.</p> <p><b>Patientenberichtete Endpunkte:</b></p> <p>PRO wurden für alle randomisierten Patienten, die einen Baseline-Wert und mindestens einen Post-Baseline-Wert hatten, gemäß ihres durch Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarmes ausgewertet. Die Auswertung wurde getrennt für die FL-Population und die Gesamtpopulation durchgeführt. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde der Anteil an randomisierten Patienten pro Behandlungsarm, die den FACT-Lym Fragebogen vollständig ausfüllten, berechnet (PRO-Rücklaufzeiten). Für die Skalen des FACT-Lym wurden deskriptive Statistiken für alle Visiten und Änderungen zur Baseline dargestellt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation														
		<p>Der Anteil an Patienten, die die folgenden Responsekriterien erfüllen, wurde pro Visite dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung um drei oder mehr Punkte in der FACT-Lym Subskala (FACT-LymS)</li> <li>• Verbesserung um sechs oder mehr Punkte im FACT-Lym Trial Outcome Index (FACT-Lym TOI)</li> <li>• Verbesserung um sieben oder mehr Punkte im FACT-Lym Total</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.</p>														
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen waren für PFS (Bewertung durch Prüfarzt und IRC), CR-Rate und ORR (ohne PET) sowohl für die FL-Population als auch für die Gesamtpopulation geplant.</p> <p>Folgende Subgruppen wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline-Charakteristika (Alter, Geschlecht, Ethnische Zugehörigkeit)</li> <li>• Stratifizierungsfaktoren (Chemotherapie-Regime, FLIPI/IPI-Risikogruppe, geografische Region)</li> <li>• Potenzielle Prognosefaktoren (z. B. ECOG PS, Ann-Arbor-Stadium, Fcγ-Rezeptor Status, Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL, Activities of daily living), instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL, Instrumental ADL))</li> </ul>														
<b>Resultate</b>																
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)															
<b>13a</b>	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> Gesamt: 1.401 Patienten (1.202 Patienten in der FL-Population)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• G-Chemo: 702 (601) Patienten</li> <li>• R-Chemo: 699 (601) Patienten</li> </ul> <p>b) <b>Tatsächlich Studienmedikation erhalten:</b> Gesamt: 1.390 Patienten (1.192 Patienten in der FL-Population)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• G-Chemo: 695 (594) Patienten</li> <li>• R-Chemo: 695 (598) Patienten</li> </ul> <p>c) <b>In Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigte Patienten:</b> Gesamt: 1.401 (1.202 Patienten in FL-Population)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• G-Chemo: 702 (601) Patienten</li> <li>• R-Chemo: 699 (601) Patienten</li> </ul>														
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Datenschnitt 03.03.2017</p> <p><b>FL-Population</b></p> <p><b>R-Chemo:</b></p> <table> <tr> <td>Studienabbrüche, gesamt:</td> <td>N = 226 (37,6 %)</td> </tr> <tr> <td>Unerwünschtes Ereignis:</td> <td>n = 0</td> </tr> <tr> <td>Abgeschlossen</td> <td>n = 1 (0,2 %)</td> </tr> <tr> <td>Tod:</td> <td>n = 16 (2,7 %)</td> </tr> <tr> <td>Lost to follow-up:</td> <td>n = 4 (0,7 %)</td> </tr> <tr> <td>Non-Compliance:</td> <td>n = 3 (0,5 %)</td> </tr> <tr> <td>Andere Gründe:</td> <td>n = 3 (0,5 %)</td> </tr> </table>	Studienabbrüche, gesamt:	N = 226 (37,6 %)	Unerwünschtes Ereignis:	n = 0	Abgeschlossen	n = 1 (0,2 %)	Tod:	n = 16 (2,7 %)	Lost to follow-up:	n = 4 (0,7 %)	Non-Compliance:	n = 3 (0,5 %)	Andere Gründe:	n = 3 (0,5 %)
Studienabbrüche, gesamt:	N = 226 (37,6 %)															
Unerwünschtes Ereignis:	n = 0															
Abgeschlossen	n = 1 (0,2 %)															
Tod:	n = 16 (2,7 %)															
Lost to follow-up:	n = 4 (0,7 %)															
Non-Compliance:	n = 3 (0,5 %)															
Andere Gründe:	n = 3 (0,5 %)															

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Entscheidung des Arztes: n = 4 (0,7 %) Progressive Erkrankung: n = 157 (26,1 %) Protokollverletzung: n = 4 (0,7 %) Zustimmung zurückgezogen: n = 34 (5,7 %) <b>G-Chemo:</b> Studienabbrüche, gesamt: N = 180 (30,0 %) Unerwünschtes Ereignis: n = 1 (0,2 %) Abgeschlossen: n = 1 (0,2 %) Tod: n = 20 (3,3 %) Lost to follow-up: n = 6 (1,0 %) Non-Compliance: n = 5 (0,8 %) Andere Gründe: n = 7 (1,2 %) Entscheidung des Arztes: n = 9 (1,5 %) Progressive Erkrankung: n = 103 (17,1 %) Protokollverletzung: n = 1 (0,2 %) Zustimmung zurückgezogen: n = 27 (4,5 %)
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	06.07.2011: Aufnahme des ersten Patienten 05.02.2014: Aufnahme des letzten Patienten
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	GALLIUM ist noch nicht beendet. Den Angaben in dieser Tabelle liegen Studienergebnisse bis zum Datenschnitt am 03.03.2017 zugrunde.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

FL-Population:



<sup>a</sup> Ein Patient im G-Chemotherapiearm begann die Erhaltungstherapie, schloss aber die Induktion nicht ab.

**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 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GALLIUM

**Studie: GALLIUM**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Protocol - 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 compared with rituximab plus chemotherapy followed by GA101 or rituximab maintenance therapy in responders. Protocol Number BO21223, Version A5, 22.03.2014	Roche 2014, AWG C
Statistical Analysis Plan - A multicenter, phase III, open-label, randomized study in previously untreated patients with advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma evaluating the benefit of obinutuzumab (RO5072759) plus chemotherapy compared with rituximab plus chemotherapy followed by obinutuzumab or rituximab maintenance therapy in responders. Protocol Number BO21223, Version 2, 17.09.2012	Roche 2012, AWG C
Primary Clinical Study Report – BO21223 – 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 compared with rituximab plus chemotherapy followed by GA101 or rituximab maintenance therapy in responders. Research Report Number 1067980, 09.2016	Roche 2016, AWG C
Update Clinical Study Report – BO21223 – 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 compared with rituximab plus chemotherapy followed by GA101 or rituximab maintenance therapy in responders. Research Report Number 1075139, 05.2017	Roche 2017, AWG C
Nachauswertungen für das vorliegende Dossier	Roche 2021, AWG C

**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 G-Chemo : R-Chemo.  
(Roche 2014, AWG C; Roche 2012, AWG C; Roche 2017, AWG C)

---

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/IxRS mit einer Stratifizierung nach Chemotherapie-Regime, FLIPI Risikogruppe bei Patienten mit FL sowie nach geografischer Region durchgeführt. Patienten mit FL und Patienten mit MZL wurden separat randomisiert.

(Roche 2014, AWG C; Roche 2012, AWG C; Roche 2017, AWG C)

---

**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/IxRS durchgeführt. Der Prüfarzt hatte somit keinen Einfluss auf die Randomisierung.

(Roche 2014, AWG C; Roche 2012, AWG C; Roche 2017, AWG C)

---

**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 2014, AWG C; Roche 2012, AWG C; Roche 2017, AWG C)

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Die Prüfarztes 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 IRC durchgeführt.  
(Roche 2014, AWG C; Roche 2012, AWG C; Roche 2017, AWG C)

---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja     unklar     nein

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

---

Es gab keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung der Studiendaten im Studienbericht. Die im Studienbericht dargestellten Analysen der im Dossier betrachteten Endpunkte folgten der im statistischen Analyseplan bzw. im Studienprotokoll präspezifizierten Auswertungsstrategie.  
(Roche 2012, AWG C; Roche 2017, AWG C)

---

#### 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 2017, AWG C)

---

#### 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/IxRS durchgeführt. Es handelt sich um eine offene Studie. Durch die fehlende Verblindung besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotenzial, das je Endpunkt unterschiedlich ist 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 Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.  
(Roche 2014, AWG C; Roche 2012, AWG C; Roche 2017, AWG C)

---

#### 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 2014, AWG C; Roche 2012, AWG C; Roche 2017, AWG C)

---

**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, da Patienten mit FL und Patienten mit MZL separat randomisiert wurden und somit eine weitere Population (FL-Population) erzeugt wurde. Die Zensierung war angemessen.

(Roche 2017, AWG C)

---

**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. Die Ergebnisse des Datenschnitts vom 03.03.2017 stellten durch die längere Beobachtungsdauer belastbarere Daten in Form der besten verfügbaren Evidenz dar.

(Roche 2014, AWG C; Roche 2012, AWG C; Roche 2017, AWG C)

---

**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. Ein Wechsel zwischen den beiden Therapiearmen G-Chemo und R-Chemo innerhalb der Studie war nicht erlaubt.

(Roche 2014, AWG C; Roche 2012, AWG C; Roche 2017, AWG C)

---

**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 2014, AWG C; Roche 2012, AWG C; Roche 2017, AWG C)

---

## 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 2014, AWG C; Roche 2012, AWG C; Roche 2017, AWG C)

---

### 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, da Patienten mit FL und Patienten mit MZL separat randomisiert wurden und somit eine weitere Population (FL-Population) erzeugt wurde. Die Zensierung war angemessen.

(Roche 2017, AWG C)

---

### 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 2014, AWG C; Roche 2012, AWG C; Roche 2017, AWG C)

---

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

ja     nein

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

---

Der Endpunkt PFS wurde durch das IRC verblindet bewertet. Die Mitglieder des IRC waren gegenüber der verabreichten Therapie und der Beurteilung des Prüfarztes verblindet. Die CT-Aufnahmen wurden verblindet und unabhängig von den Befunden der Prüfarzte bewertet. Es bestand ein mögliches Verzerrungspotenzial bzgl. Diagnostik und Progressionsbeurteilung, da die Beurteilung des Onkologen neben der Beurteilung der verblindeten CT-Aufnahmen auch auf Basis der potenziell verzerrten Befunde

des Prüfarztes erfolgen konnte. Der Einfluss auf das Verzerrungspotenzial wurde wegen dieses sehr geringen subjektiven Anteils als niedrig beurteilt.

(Roche 2014, AWG C; Roche 2012, AWG C; Roche 2017, AWG C)

---

**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 2014, AWG C; Roche 2012, AWG C; Roche 2017, AWG C)

---

**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 unverblindet waren, lag keine verblindete Endpunkterhebung bzgl. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-Lym) vor.

(Roche 2014, AWG C; Roche 2012, AWG C; Roche 2017, AWG C)

---

**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 2017, AWG C)

---

**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 2014, AWG C; Roche 2012, AWG C; Roche 2017, AWG C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keine Anhaltspunkte für sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen geführt haben könnten.  
(Roche 2014, AWG C; Roche 2012, AWG C; Roche 2017, AWG C)

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund des offenen Studiendesigns konnte eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt daher als hoch eingestuft.  
(Roche 2014, AWG C; Roche 2012, AWG C; Roche 2017, AWG C)

---

**Endpunkt: Verträglichkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben 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 2014, AWG C; Roche 2012, AWG C; Roche 2017, AWG C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben 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 2017, AWG C)

---

**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 2014, AWG C; Roche 2012, AWG C; Roche 2017, AWG C)

---

**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 2014, AWG C; Roche 2012, AWG C; Roche 2017, AWG C)

---

**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, schwerwiegende UE (SUE), UE mit Therapieabbruch, UE von besonderem Interesse 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 2014, AWG C; Roche 2012, AWG C; Roche 2017, AWG C)

---

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

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