

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

Datum	05.02.2018
Stellungnahme zu	Obinutuzumab (nAWG: follikuläres Lymphom, nicht vorbehandelte Patienten), Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, 15.01.2018
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

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

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

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Follikuläre Lymphome (FL) mit histologischem Grad 1–3A sind die häufigsten indolenten B-Zell-Lymphome und treten in Deutschland jährlich bei etwa 1600 Frauen und 1400 Männern auf (1). Die Inzidenz der FL stieg in Europa über die letzten Dekaden auf 5/100.000 pro Jahr (2). Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 66 Jahren (1). Der klinische Verlauf ist variabel, meist mit einer langsam progredienten Lymphadenopathie ohne weitere klinische Symptomatik (3), selten auch spontanen Remissionen oder Transformation in ein hochmalignes, aggressives B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (Grad 3B). In einem Kollektiv von 4167 Patienten wird eine Zehn-Jahres-Überlebensrate von 49 % angegeben mit deutlicher Abhängigkeit vom Follicular-Lymphoma-International-Prognostic-Index (FLIPI, Risikofaktoren sind Alter &gt; 60 Jahre, Ann-Arbor-Stadium III oder IV, mindestens 5 Tumoren oder Lymphknotengruppen befallen, Hämoglobin &lt; 12 g/dl, erhöhte LDH) (4;5). Aktuelle Untersuchungen zu Rituximab-basierten Chemo-/Immuntherapien berichten über deutlich höhere Zehn-Jahres-Überlebensraten (6;7).</p> <p>Die meisten Patienten befinden sich bei Diagnosestellung im Ann-Arbor-Stadium III–IV (III: Befall von Lymphknotenregionen oberhalb und unterhalb des Zwerchfells, IV: diffuser oder disseminierter Befall von Lymphknoten und extralymphatischen Geweben), in dem keine etablierte kurative Option besteht. Bei asymptomatischen Patienten ohne bedrohliche Risikofaktoren wird eine abwartende „Watch-and-wait“-Strategie empfohlen (3;8). Eine Therapieindikation besteht erst bei klinischer Symptomatik, rascher Progression oder hoher Tumorlast (defi-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>niert als nodale oder extranodale (außer Milz) Tumormasse mit größtem Durchmesser von <math>\geq 7</math> cm (9)). Vier prospektive Studien und eine Metaanalyse belegen eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) und des progressionsfreien Überlebens (PFS) durch die zusätzliche Gabe von Rituximab zur Chemotherapie (8). Als Standard gilt daher heute eine Chemo-/Immuntherapie. Die ESMO-Guideline (8) empfiehlt als Primärtherapie entweder Rituximab plus Bendamustin (RB) oder Rituximab plus Cyclophosphamid plus Doxorubicin plus Vincristin plus Predniso(lo)n (R-CHOP) oder Rituximab plus Cyclophosphamid plus Vincristin plus Predniso(lo)n (R-COP). Angeschlossen wird bei Erreichen einer kompletten oder guten partiellen Remission eine Rituximab-Erhaltungstherapie, wodurch das PFS und auch das OS verlängert werden (7).</p> <p>Obinutuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Typ-II-Antikörper der IgG1-Subklasse gegen das CD-20-Epitop auf B-Lymphozyten und Lymphomzellen (10).</p> <p>Obinutuzumab ist seit 2014 in Kombination mit Chlorambucil bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind, zugelassen, nachdem die Kombination Obinutuzumab/Chlorambucil gegenüber Rituximab/Chlorambucil eine Verlängerung des PFS gezeigt hatte. Die Toxizität war im Obinutuzumab-Arm allerdings höher und das OS zeigte keinen signifikanten Unterschied. Außerdem wurde eine höhere Dosis Obinutuzumab verabreicht: Obinutuzumab wurde im ersten Zyklus mit einer kumulativen Dosis von <math>3000 \text{ mg/m}^2</math> Körperoberfläche (KOF) verabreicht, während es bei Rituximab <math>375 \text{ mg/m}^2</math> KOF waren; für die Zyklen 2–6 waren die kumulativen Dosen für Obinutuzumab <math>1000 \text{ mg/m}^2</math> KOF und <math>500 \text{ mg/m}^2</math> KOF für Rituximab (11).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seit 2016 besteht für Obinutuzumab auch eine Zulassung bei Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximabhaltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu sechs Monate nach der Behandlung progredient wurden, in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie. In der GADOLIN-Studie (12) führte bei diesen Patienten die Kombination von Obinutuzumab mit Bendamustin im Vergleich zu einer Bendamustin-Monotherapie zu einer Verlängerung des PFS und im letzten Datenschnitt auch zu einer Verlängerung des OS bei allerdings höherer Toxizität (siehe G-BA-Beschluss im Vorverfahren (13;14)). In der GAUSS-Studie (15) wurde bei Patienten mit rezidiviertem, nicht Rituximab-refraktärem FL eine Obinutuzumab-Monotherapie mit einer Rituximab-Monotherapie verglichen. Die Remissionsrate war mit Obinutuzumab höher, das PFS war aber annähernd gleich. Auch im OS zeigte sich kein signifikanter Unterschied (18 Ereignisse im Obinutuzumab-Arm, 11 Ereignisse im Rituximab-Arm).</p> <p>In der vorliegenden Bewertung wird der Zusatznutzen von Obinutuzumab in der Therapie von Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem FL beurteilt.</p> <p>Obinutuzumab ist in dieser Indikation als Orphan Drug eingestuft. Deshalb erfolgt die Bewertung des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU) durch den G-BA und nicht durch das IQWiG.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Da es sich bei Obinutuzumab um ein Orphan Drug handelt, wird die Bewertung des Zusatznutzens auf der Basis der zulassungsrelevanten Studie durchgeführt. Eine ZVT wird nicht bestimmt.</p>	
G-BA Dossier- bewertung, S. 13–18	<p><b><u>Eingeschlossene Studie</u></b></p> <p>Der G-BA schließt in die Bewertung die zulassungsrelevante Studie GALLIUM (16) ein, eine multinationale, multizentrische, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie bei Patienten mit indolentem Non-Hodgkin-Lymphom (iNHL), d. h. mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem FL oder mit Marginalzonen-Lymphom (MZoL).</p> <p>Es wurden 1401 Patienten eingeschlossen, davon 1202 (ca. 86 %) mit FL. Im Mittel waren die Patienten 58 Jahre alt und 48 % der Patienten kamen aus Westeuropa. Die Verteilung auf die Krankheitsstadien war wie folgt: FLIPI 0–1: 21 %; 2: 37 %; 3: 42 % sowie Ann-Arbor-Stadium II: 7 %; III: 35 %; IV: 57 %. Bei 52 % der Patienten war ein Knochenmarkbefall vorhanden; 66 % hatten einen extranodalen Befall und 34 % hatten mindestens ein B-Symptom (Fieber, Nachtschweiß oder Gewichtsverlust &gt; 10 %).</p> <p>Es wurden nach Randomisierung je 601 Patienten in die zwei Therapiearme Obinutuzumab plus Chemotherapie (OC-Arm) und Rituximab plus Chemotherapie (RC-Arm) zugeordnet.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Studie GALLIUM gliedert sich in verschiedene Phasen. Eine Induktionsphase, eine Erhaltungs-/Beobachtungsphase und eine Nachbeobachtungsphase. In der Induktionsphase erhielten die Studienteilnehmer entweder Obinutuzumab oder Rituximab jeweils in Kombination mit einer Chemotherapie (CHOP oder CVP oder Bendamustin). Vor Studienbeginn wählte jedes Studienzentrum eines der drei verfügbaren Chemotherapieregime als Standard für die Versorgung der Patienten mit FL. Alle Patienten mit FL erhielten in den Zentren die jeweils festgelegte Chemotherapie für die Dauer der Studie. Nach Beurteilung des Ansprechens am Ende der Induktionstherapie (vollständiges Ansprechen (CR) oder partielles Ansprechen (PR)) erfolgte in der Erhaltungsphase die Behandlung mit Obinutuzumab oder Rituximab als Monotherapie alle zwei Monate über zwei Jahre oder bis zur Krankheitsprogression. Patienten, die nach der Induktionsphase eine stabile Erkrankung (SD) aufwiesen, wurden über zwei Jahre hinsichtlich Progression analog zu den Patienten in der Erhaltungsphase weiter beobachtet. Ein Cross-over war nicht gestattet.</p> <p>Das Studienende ist für 2021 geplant.</p> <p>Primärer Endpunkt war das durch den Prüfarzt (Investigator (INV)) bewertete PFS.</p> <p>Sekundäre Endpunkte waren OS, Sicherheit, Patient Reported Outcomes (PRO) zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) (ermittelt anhand FACT-Lym und EQ-5D-Fragebögen), das durch ein unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee (IRC)) bewertete PFS, Ansprechen (Gesamtansprechen (ORR) und vollständiges Ansprechen (CR)) auf</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Induktionstherapie (bewertet durch INV, mit und ohne Fluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET)), Ansprechen (ORR und CR) auf die Induktionstherapie (bewertet durch das IRC, mit und ohne FDG-PET), ereignisfreies Überleben (EFS; bewertet durch INV), krankheitsfreies Überleben (DFS; bewertet durch INV), Dauer des Ansprechens (DoR; bewertet durch INV), Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie (Time To Next Anti-Lymphoma Treatment (TTNALT), bewertet durch INV).</p>	
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 33–34</p>	<p><b><u>Kritik an der Studie</u></b></p> <p>Die GALLIUM-Studie hat ein offenes Studiendesign. Somit ist das Verzerrungspotenzial für alle eingeschlossenen Endpunkte als hoch einzuschätzen – mit Ausnahme des Gesamtüberlebens (geringes Verzerrungspotenzial)) und des durch das IRC bewerteten PFS (mäßiges Verzerrungspotenzial) (17).</p> <p>In die Studie wurden nur wenige (3 %) Patienten mit ECOG-PS 2 (d. h. gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; Patient kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen) eingeschlossen. Die Übertragbarkeit auf Patienten mit ECOG-PS <math>\geq 2</math> ist somit fraglich.</p> <p>In der Induktionsphase wurden im OC-Arm zwei Zyklen mehr verabreicht als im RC-Arm (8,6 vs. 6,6). Außerdem wurde Obinutuzumab in jedem Zyklus höher dosiert als Rituximab (die Molekülmassen sind ähnlich) und zwar wurden pro m<sup>2</sup> KOF 1000 mg Obinutuzumab gegeben, aber nur 375 mg Rituximab. Somit besteht ein Dosisunterschied hinsichtlich des Anti-CD-20-Antikörpers in den zwei Therapiearmen (18), ähnlich wie in der Studie bei Patienten mit CLL (siehe oben (11)).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>G-BA Dossier- bewertung, S. 40</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 49–53</p>	<p><b><u>Endpunkte</u></b></p> <p>Die AkdÄ stimmt den vom G-BA in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkten zu.</p> <p><b>Gesamtüberleben</b></p> <p>Es bestand kein Unterschied zwischen den Therapiearmen bezüglich des OS im letzten vorliegenden Datenschnitt (10.09.2016):</p> <p>Medianes OS in Monaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OC-ARM n.e. (nicht erreicht) vs. RC-ARM n.e.</li> <li>• Hazard Ratio (HR) 0,82 (95 % Konfidenzintervall (CI) 0,54–1,22), p = 0,32</li> </ul> <p><b>Morbidität</b></p> <p>Das PFS ist kein patientenrelevanter Endpunkt. Es wird hier nur ergänzend dargestellt, da es der Primärendpunkt der Zulassungsstudie war.</p> <p>Medianes PFS in Monaten (nach IRC; Datenschnitt 10.09.2016):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OC-ARM n.e. vs. RC-ARM n.e.</li> <li>• HR 0,72 (95 % CI 0,56–0,93), p = 0,0118</li> </ul> <p>Die Ausführungen des pU, aus den Daten zum PFS seien Aussagen über das Gesamtüberleben abzuleiten, sind nach Ansicht der AkdÄ nicht zutreffend. Für die Beurteilung sind die Ergebnisse für das Gesamtüberleben nach längerer Nachbeobachtung abzuwarten. Nach den bisherigen Auswertungen ist aber zu erwarten, dass der Unterschied im Gesamtüberleben – wenn überhaupt mit Signifikanz</p>	



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nachweisbar – gering und somit von fraglicher klinischer Bedeutung sein wird.</p> <p><b>Lebensqualität</b></p> <p>Die Erhebung erfolgte nach dem FACT-G für krebsspezifische und dem FACT-LymS für lymphomspezifische Aspekte. Die Auswertung zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die durchschnittlich längere progressionsfreie Zeit im experimentellen Arm führt nicht zu besseren Werten für die Lebensqualität.</p> <p><b>Sicherheit</b></p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</u></p> <p>SUE sind unerwünschte Ereignisse (UE), welche tödlich oder lebensbedrohlich sind oder zur Hospitalisierung oder der Verlängerung einer solchen führen oder zu einer bleibenden Behinderung oder einem kongenitalen Defekt (19).</p> <p>Es traten zum Datenschnitt 10.09.2016 signifikant mehr SUE im Interventionsarm auf.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OC-ARM 47,2 % vs. RC-ARM 41,2 %</li> <li>• Relatives Risiko (RR) 1,15 (95 % CI 1,01–1,3), p = 0,04</li> </ul> <p><u>Schwere UE (Common Toxicity Criteria Adverse Effects Grad 3–4)</u></p> <p>Schwere UE sind UE, deren Schweregrad den Definitionen der CTCAE-Klassifizierung für Grad 3 und 4 (schwer und lebensbedrohlich) entsprechen (20). Es traten zum Datenschnitt 10.09.2016 signifikant mehr schwere UE im Interventionsarm auf.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OC-ARM 75,5 % vs. RC-ARM 68,5 %</li> <li>• RR 1,10 (95 % CI 1,03–1,18), p = 0,008</li> </ul> <p>Von besonderer klinischer Bedeutung sind bei den schweren UE (Grad 3–4) die höhere Hämatotoxizität einschließlich febriler Neutropenie (RR 1,18, p = 0,008) sowie häufigere schwere Infektionen (20,3 % im OC-Arm vs. 16,4 % im RC-Arm; RR 1,24, p = 0,08). Tödlich verlaufende Infekte traten bei zehn Patienten im OC-Arm und zwei Patienten im RC-Arm auf (9).</p> <p>Die Häufigkeit von Zweitmalignomen unterschied sich nicht signifikant (OC-ARM 7,9 %, RC-ARM 6,0 %; RR 1,31, p = 0,21), wobei jedoch alle hämatologischen sekundären Malignitäten im OC-Arm auftraten (18).</p> <p>Auch die Häufigkeit toxisitätsbedingter Therapieabbrüche (OC-ARM 16,5 %, RC-ARM 14,7 %) und therapiebedingter Todesfälle (OC-ARM 4,0 %, RC-ARM 3,4 %) unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Therapiearmen.</p> <p><u>UE in den einzelnen Behandlungsphasen</u></p> <p>SUE und schwere UE Grad 3–4 waren in allen drei Behandlungsphasen (Induktion, Erhaltung und Nachbeobachtung), zumindest numerisch, im OC-Arm häufiger als im RC-Arm.</p> <p>Für alle UE wurde leider nur das relative Risiko (RR) und nicht das HR (das auch das zeitliche Auftreten der UE mitberücksichtigt) angegeben.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Auf Basis der verfügbaren vorläufigen Daten der Zulassungsstudie GALLIUM lässt sich kein Vorteil eines Obinutuzumab-haltigen Therapieregimes gegenüber einem Rituximab-haltigen Therapieregime erkennen. Sowohl die Ergebnisse zum OS als auch zu PRO zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen. Ob die vom pU hervorgehobene Verbesserung des PFS für die Patienten relevant ist, bleibt somit unklar.</p> <p>Es besteht jedoch im OC-Arm eine signifikante und auch für Patienten relevante Häufung von SUE und schweren UE, sodass hinsichtlich der Toxizität ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden unter einer Obinutuzumab-haltigen Therapie besteht. Die Ursache könnte in der höheren Dosisintensität liegen, mit der Obinutuzumab im Vergleich zu Rituximab in der GALLIUM-Studie eingesetzt worden ist.</p> <p>Aufgrund seines Orphan-Drug-Status gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung zwar als belegt, ist jedoch aus den vorliegenden Daten nicht ableitbar.</p>	
	<p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist ein Zusatznutzen von Obinutuzumab bei Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem follikulärem Lymphom nicht belegt.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen\\_download.pdf?\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?_blob=publicationFile) (letzter Zugriff: 5. Februar 2018). Berlin, Stand: November 2016.
2. Mounier M, Bossard N, Remontet L et al.: Changes in dynamics of excess mortality rates and net survival after diagnosis of follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma: comparison between European population-based data (EUROCORE-5). *Lancet Haematol* 2015; 2: e481-491.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Follikuläers Lymphom - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hamatologischer und onkologischer Erkrankungen. Berlin, Stand: Januar 2017.
4. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P et al.: Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104: 1258-1265.
5. van de Schans SA, Steyerberg EW, Nijziel MR et al.: Validation, revision and extension of the follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) in a population-based setting. *Ann Oncol* 2009; 20: 1697-1702.
6. Armitage JO, Longo DL: Is watch and wait still acceptable for patients with low-grade follicular lymphoma? *Blood* 2016; 127: 2804-2808.
7. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G et al.: Rituximab maintenance improves overall survival of patients with follicular lymphoma-Individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017; 76: 216-225.
8. Dreyling M, Ghilmini M, Rule S et al.: Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: v83-v90.
9. Marcus R, Davies A, Ando K et al.: Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma (Supplementary Appendix). *N Engl J Med* 2017; 377: 1331-1344.
10. Roche Pharma AG: Fachinformation "Gazyvaro® 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Oktober 2017.
11. Goede V, Fischer K, Busch R et al.: Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014; 370: 1101-1110.
12. Sehn LH, Chua N, Mayer J et al.: Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1081-1093.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet): [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2801/2016-12-15\\_AM-RL-XII\\_Obinutuzumab\\_D-229\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2801/2016-12-15_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-229_BAnz.pdf). Berlin, 15. Dezember 2016.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet): [https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/contentloader?state.action=genericsearch\\_loadpublicationpdf&session.sessionid=700938ac9194b070ef0df84bd0d66d08&fts\\_search\\_list.destHistoryId=19506&fts\\_search\\_list.selected=ff42b175a931dad8&state.filename=BAanz%20AT%2013.01.2017%20B2](https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/contentloader?state.action=genericsearch_loadpublicationpdf&session.sessionid=700938ac9194b070ef0df84bd0d66d08&fts_search_list.destHistoryId=19506&fts_search_list.selected=ff42b175a931dad8&state.filename=BAanz%20AT%2013.01.2017%20B2). Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 13. Januar 2017.
15. Sehn LH, Goy A, Offner FC et al.: Randomized phase II trial comparing obinutuzumab (GA101) with rituximab in patients with relapsed CD20+ indolent B-Cell non-hodgkin lymphoma: final analysis of the GAUSS Study. J Clin Oncol 2015; 33: 3467-3474.
16. Marcus R, Davies A, Ando K et al.: Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. N Engl J Med 2017; 377: 1331-1344.
17. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. JAMA 2010; 304: 793-794.
18. Armitage JO, Longo DL: Which anti-CD20 antibody is better in follicular lymphoma? N Engl J Med 2017; 377: 1389-1390.
19. European Medicines Agency (EMA): Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 1): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/09/WC500172402.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500172402.pdf) (letzter Zugriff: 2. Februar 2018). EMA/873138/2011 Rev 1\* (superseded version), London, 8. September 2014.
20. U.S. Department of health and human service (national institutes of health + national cancer institute): Common terminology criteria for adverse events (CTCAE): [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf) (letzter Zugriff: 2. Februar 2018). Bethesda, Maryland, (Version 4.0, 28. Mai 2009), Version 4.03 vom 14. Juni 2010.