

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vimseltinib (ROMVIMZA®)

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Modul 1

**Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier**

Stand: 30.10.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	33
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Zusammenfassung des Behandlungseffektes von Vimseltinib (+ BSC) im Vergleich zu Placebo (+ BSC) für patientenrelevante Endpunkte zum Ende der randomisierten Phase der Studie MOTION (Woche 25)	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	33
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	34
Tabelle 1-13: Beobachtete Nebenwirkungen in den Studien MOTION und DCC-3014-01-001	37

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartataminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BPI	Brief Pain Inventory
BSC	Best-Supportive-Care
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CPK	Kreatinphosphokinase (Creatine Phosphokinase)
CR	vollständiges Ansprechen (complete response)
CSF1	koloniestimulierender Faktor 1 (Colony Stimulating Factor 1)
CSF1R	CSF1-Rezeptor (CSF1 receptor)
CUP	Compassionate Use Programme
DOR	Dauer des Ansprechens (duration of response)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union
EQ-5D-5L	EuroQoL Five-Dimension Five-Level
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
IRR	unabhängige radiologische Überprüfung (independent radiological review)
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
mRECIST	modifizierter RECIST
MRT	Magnetresonanztomographie
N/A	nicht anwendbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

NRS	numerische Bewertungsskala (numeric rating scale)
OCT2	organischer Kationentransporter 2
ORR	objektive Ansprechraten (objective response rate)
PF	körperliche Funktionsfähigkeit (physical function)
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
P-gp	P-Glycoprotein
PR	partielles Ansprechen (partial response)
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PROMIS-PF	PROMIS – Physical Function
PT	Preferred Term nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ROM	Bewegungsumfang (range of motion)
RR	Risk Ratio
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	schwerwiegendes UE
TGCT	tenosynovialer Riesenzelltumor (Tenosynovial Giant Cell Tumour)
TVS	Tumor-Volumen-Score
UE	unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
v1.1	Version 1.1
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Deciphera Pharmaceuticals (Germany) GmbH
Anschrift:	c/o Design Offices Highlight Towers Mies-van-der-Rohe-Str. 6 80807 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Anschrift:	Atrium Building Strawinskylaan 3051 1077ZX, Amsterdam Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Vimseltinib
Handelsname:	ROMVIMZA®
ATC-Code:	L01EX29
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	50252
Pharmazentralnummer (PZN)	Wirkstärke 14 mg: 19999621 Wirkstärke 20 mg: 19999590 Wirkstärke 30 mg: 19999584
ICD-10-GM-Code	<p>M12.2: Villonoduläre Synovitis (pigmentiert)</p> <p><u>Relevante Spezifizierungen:</u></p> <p>M12.20: Villonoduläre Synovitis (pigmentiert) – Mehrere Lokalisationen</p> <p>M12.21: Villonoduläre Synovitis (pigmentiert) – Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]</p> <p>M12.22: Villonoduläre Synovitis (pigmentiert) – Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]</p> <p>M12.23: Villonoduläre Synovitis (pigmentiert) – Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]</p> <p>M12.24: Villonoduläre Synovitis (pigmentiert) – Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]</p> <p>M12.25: Villonoduläre Synovitis (pigmentiert) – Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>M12.26: Villonoduläre Synovitis (pigmentiert) – Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]</p> <p>M12.27: Villonoduläre Synovitis (pigmentiert) – Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]</p> <p>M12.28: Villonoduläre Synovitis (pigmentiert) – Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]</p> <p>M12.29: Villonoduläre Synovitis (pigmentiert) – Nicht näher bezeichnete Lokalisation</p>
Alpha-ID	<p>I134079: Pigmentierte villonoduläre Synovialitis an mehreren Lokalisationen</p> <p>I134080: Pigmentierte villonoduläre Synovialitis in der Schulterregion</p> <p>I134081: Pigmentierte villonoduläre Synovialitis am Oberarm</p> <p>I134082: Pigmentierte villonoduläre Synovialitis am Unterarm</p> <p>I134083: Pigmentierte villonoduläre Synovialitis an der Hand</p> <p>I134084: Pigmentierte villonoduläre Synovialitis am Oberschenkel</p> <p>I134086: Pigmentierte villonoduläre Synovialitis am Unterschenkel</p> <p>I134087: Pigmentierte villonoduläre Synovialitis am Fuß</p> <p>I134089: Pigmentierte villonoduläre Synovialitis an der Wirbelsäule</p> <p>I127909: Pigmentierte villonoduläre Synovialitis</p>

ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ¹
ROMVIMZA wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischen tenosynovialen Riesenzelltumoren (Tenosynovial Giant Cell Tumours, TGCT), die mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der körperlichen Funktionsfähigkeit assoziiert sind und bei denen chirurgische Optionen ausgeschöpft sind oder zu einer inakzeptablen Morbidität oder Behinderung führen würden.	17.09.2025	A
1) Angabe „A“ bis „Z“.		
TGCT: tenosynoviale Riesenzelltumore (Tenosynovial Giant Cell Tumours)		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ²
Kodierung ¹	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit TGCT, bei denen chirurgische Optionen ausgeschöpft sind oder zu einer inakzeptablen Morbidität führen würden.	Best-Supportive-Care (BSC)
1) Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
2) Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.		
BSC: Best-Supportive-Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TGCT: tenosynoviale Riesenzelltumore (Tenosynovial Giant Cell Tumours)		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 28.03.2024 fand gemäß § 8 AM-NutzenV ein G-BA-Beratungsgespräch zu Vimsetinib für das Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit tenosynovialen Riesenzelltumoren, die nicht für eine Operation in Frage kommen“ unter der Vorgangsnummer 2024-B-015 statt. Im Rahmen dieses Beratungsgesprächs wurde vom Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt.

Vimsetinib erhielt am 16.12.2019 eine Orphan Drug Designation von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA). Der Status als Orphan Drug wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) am 25.07.2025 bestätigt. Gemäß § 35a (1) S. 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V und Kapitel 5 § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA gilt der Zusatznutzen von Vimsetinib durch die Zulassung als Orphan Drug damit als belegt. Folglich ist lediglich das Ausmaß des

Zusatznutzens für die Patienten¹ und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Basierend auf dem vorliegenden Orphan-Drug-Status von Vimsetinib gelten der medizinische Nutzen sowie der medizinische Zusatznutzen im genannten Anwendungsgebiet bereits mit der Zulassung als belegt. Daher wird im vorliegenden Dossier ausschließlich das Ausmaß des Zusatznutzens bewertet. Grundlage hierfür stellen die Ergebnisse der pivotalen Phase-3-Studie MOTION dar.

Dabei werden die Ergebnisse der randomisierten Studienphase für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen, in welcher ein Vergleich von Vimsetinib (+ BSC) versus Placebo (+ BSC) erfolgt. BSC wurde vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2024-B-015) als zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet festgelegt. Folglich bietet die Studie MOTION vergleichende Daten von Vimsetinib und der vom G-BA festgelegten zVT BSC. Die Zusammenfassung des Behandlungseffektes von Vimsetinib (+ BSC) im Vergleich zu Placebo (+ BSC) ist im Folgenden in Tabelle 1-7 dargestellt.

¹ Im nachfolgenden Text wird aus Gründen der sprachlichen Einfachheit und Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Dies dient allein der Vereinfachung und bezieht sich auf alle Geschlechter gleichermaßen. Unser Ziel ist es, alle Leserinnen und Leser anzusprechen, unabhängig von Geschlecht und Identität.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung des Behandlungseffektes von Vimseltinib (+ BSC) im Vergleich zu Placebo (+ BSC) für patientenrelevante Endpunkte zum Ende der randomisierten Phase der Studie MOTION (Woche 25)

Endpunkt	Effektschätzer p-Wert			
Mortalität				
Gesamtsterblichkeit	<i>Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst.</i>			
Morbidität				
Schmerzen gemessen mittels BPI				
Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	BPI-Domäne: stärkste Schmerzen	Hedges' g [95-%-KI]: -0,790 [-1,180; -0,399] p < 0,0001		
	BPI-Domäne: durchschnittliche Schmerzen	Hedges' g [95-%-KI]: -0,761 [-1,151; -0,3719] p = 0,0001		
Responderanalyse	BPI-Domäne: stärkste Schmerzen	RR [95-%-KI]: 2,102 [1,133; 3,900] p = 0,0185		
	BPI-Domäne: durchschnittliche Schmerzen	RR [95-%-KI]: 1,813 [1,049; 3,136] p = 0,0332		
Körperliche Funktionsfähigkeit gemessen mittels PROMIS-PF				
Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	Hedges' g [95-%-KI]: 0,701 [0,306; 1,096] p = 0,0005			
Responderanalyse	RR [95-%-KI]: 6,232 [0,848; 45,812] p = 0,0722			
ROM				
Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	Hedges' g [95-%-KI]: 0,562 [0,162; 0,962] p = 0,0060			
Responderanalyse	RR [95-%-KI]: 2,429 [1,270; 4,647] p = 0,0073			
Steifigkeit gemessen mittels NRS für stärkste Steifigkeit				
Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	Hedges' g [95-%-KI]: -0,877 [-1,279; -0,476] p < 0,0001			
Responderanalyse	RR [95-%-KI]: 2,652 [1,209; 5,817] p = 0,0149			
Schweregrad der Erkrankung gemessen mittels PGIS				
Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	PGIS-Domäne: ROM (PGIS-ROM)	Hedges' g [95-%-KI]: -0,535 [-0,929; -0,140] p = 0,0081		
	PGIS-Domäne: PF (PGIS-PF)	Hedges' g [95-%-KI]: -0,447 [-0,836; -0,058] p = 0,0247		
Responderanalyse	PGIS-Domäne: ROM (PGIS-ROM)	RR [95-%-KI]: 1,928 [0,980; 3,792] p = 0,0573		

Endpunkt	Effektschätzer p-Wert	
	RR [95-%-KI]: 2,100 [1,086; 4,060] p = 0,0275	
<i>Veränderung des Gesundheitszustandes gemessen mittels PGIC</i>		
Responderanalyse	PGIC-Domäne: ROM (PGIC-ROM)	RR [95-%-KI]: 3,238 [1,710; 6,132] p = 0,0003
	PGIC-Domäne: PF (PGIC-PF)	RR [95-%-KI]: 2,952 [1,630; 5,348] p = 0,0004
	PGIC-Domäne: Symptome an der Tumorstelle (PGIC-gesamt)	RR [95-%-KI]: 2,952 [1,630; 5,348] p = 0,0004
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D-5L VAS</i>		
Veränderung gegenüber dem Ausgangswert		Hedges' g [95-%-KI]: 0,577 [0,182; 0,972] p = 0,0043
Responderanalyse		RR [95-%-KI]: 3,197 [1,211; 8,443] p = 0,0190
<i>Tumoransprechen (ergänzende Darstellung)</i>		
ORR	gemäß RECIST v1.1 (Beurteilung durch Prüfarzt)	RR [95-%-KI]: 13,500 [1,905; 95,641] p = 0,0092
	gemäß RECIST v1.1 (Beurteilung durch IRR)	RR [95-%-KI]: 32,702 [2,055; 520,498] p = 0,0135
	gemäß mRECIST	RR [95-%-KI]: 24,202 [3,468; 168,905] p = 0,0013
	gemäß TVS	RR [95-%-KI]: 55,155 [3,495; 870,471] p = 0,0044
CR	gemäß RECIST v1.1 (Beurteilung durch Prüfarzt)	RR [95-%-KI]: 0,488 [0,010; 24,164] p = 0,7187
	gemäß RECIST v1.1 (Beurteilung durch IRR)	RR [95-%-KI]: 4,393 [0,242; 79,660] p = 0,3168
	gemäß mRECIST	RR [95-%-KI]: 4,393 [0,242; 79,660] p = 0,3168
	gemäß TVS	RR [95-%-KI]: 4,393 [0,242; 79,660] p = 0,3168
PR	gemäß RECIST v1.1 (Beurteilung durch Prüfarzt)	RR [95-%-KI]: 13,500 [1,905; 95,641] p = 0,0092
	gemäß RECIST v1.1 (Beurteilung durch IRR)	RR [95-%-KI]: 28,798 [1,804; 459,638] p = 0,0174
	gemäß mRECIST (Beurteilung durch IRR)	RR [95-%-KI]: 22,398 [3,206; 156,449] p = 0,0017

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer p-Wert
	RR [95 %-KI]: 51,250 [3,244; 809,604] p = 0,0052
DOR	gemäß RECIST v1.1 (Beurteilung durch Prüfarzt)
	gemäß RECIST v1.1 (Beurteilung durch IRR)
	gemäß mRECIST (Beurteilung durch IRR)
	gemäß TVS (Beurteilung durch IRR)
Sicherheit	
Gesamtrate der UEs	RR [95 %-KI]: 1,060 [0,977; 1,151] p = 0,1601
Gesamtrate der SUEs	RR [95 %-KI]: 2,819 [0,351; 22,624] p = 0,3293
Gesamtrate der schweren UEs	RR [95 %-KI]: 3,642 [1,381; 9,599] p = 0,0090
Gesamtrate der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UEs	RR [95 %-KI]: 5,238 [0,297; 92,428] p = 0,2582
Gesamtrate der Todesfälle aufgrund von UEs	<i>Es traten keine Todesfälle während der randomisierten Studienphase auf.</i>

BPI: Brief Pain Inventory; CR: vollständiges Ansprechen (complete response); DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response); EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension Five-Level; KI: Konfidenzintervall; N/A: nicht anwendbar; NRS: numerische Bewertungsskala (numeric rating scale); ORR: objektive Ansprechraten (objective response rate); PF: Körperliche Funktionsfähigkeit (physical function); PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PR: partielles Ansprechen (partial response); PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ROM: Bewegungsumfang (range of motion); RR: Risk Ratio; SUE: schwerwiegendes UE; TVS: Tumor-Volumen-Score; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Für die weiterführende Bewertung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Vimsetinib über die randomisierte Studienphase hinaus werden im vorliegenden Dossier zudem die Ergebnisse der anschließenden einarmigen Studienphase unterstützend herangezogen.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ²
Kodierung ¹	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit TGCT, bei denen chirurgische Optionen ausgeschöpft sind oder zu einer inakzeptablen Morbidität führen würden.	Ja
1) Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
2) Angabe „ja“ oder „nein“.		
TGCT: tenosynoviale Riesenzelltumore (Tenosynovial Giant Cell Tumours)		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Ergebnisse der Nutzenkategorie Mortalität

Da es sich bei einem tenosynovialen Riesenzelltumor (Tenosynovial Giant Cell Tumour, TGCT) um eine nicht-tödliche onkologische Erkrankung handelt, wurden Todesfälle ausschließlich im Rahmen der Sicherheit erfasst. Dabei wurden während der randomisierten Phase der Studie MOTION weder unter Vimsetinib noch unter Placebo Todesfälle beobachtet.

In der ergänzend im vorliegenden Dossier dargestellten einarmigen Studienphase trat insgesamt 1 Todesfall in der Patientengruppe auf, die sowohl während der randomisierten Phase als auch in der anschließenden einarmigen Phase Vimsetinib erhalten hatte. Ein direkter Zusammenhang mit der Vimsetinib-Behandlung wurde nicht festgestellt. Vielmehr wurde das Preferred Term (PT) „Sturz“ innerhalb der System Organ Class (SOC) „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ als Ursache identifiziert.

Ergebnisse der Nutzenkategorie Morbidität

In der Nutzenkategorie Morbidität werden die Ergebnisse der folgenden Endpunkte betrachtet:

- Schmerzen gemessen mittels Brief Pain Inventory (BPI)
- Körperliche Funktionsfähigkeit gemessen mittels Patient-Reported Outcomes Measurement Information System – Physical Function (PROMIS-PF)

- Bewegungsumfang (range of motion, ROM)
- Steifigkeit gemessen mittels numerischer Bewertungsskala (numeric rating scale, NRS) für stärkste Steifigkeit
- Schweregrad der Erkrankung gemessen mittels Patient Global Impression of Severity (PGIS)
- Veränderung des Gesundheitszustandes gemessen mittels Patient Global Impression of Change (PGIC)
- Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen mittels visueller Analogskala (VAS) des EuroQoL Five-Dimension Five-Level (EQ-5D-5L)
- Tumoransprechen (ergänzend)

Somit erfolgt zum einen die spezifische Betrachtung der schwerwiegenden Leitsymptome des TGCT sowie des allgemeinen Gesundheitszustandes der Patienten. Zum anderen erfolgt eine ergänzende Betrachtung des Tumoransprechens.

Dabei zeigen sich, wie im Folgenden näher erläutert, in allen aufgeführten Morbiditätsendpunkten signifikante Behandlungsvorteile von Vimseltinib (+ BSC) gegenüber Placebo (+ BSC).

Schmerzen gemessen mittels BPI

Schmerz ist das am häufigsten berichtete Symptom bei Patienten mit TGCT. So berichtet in mehreren Studien die Mehrheit der Patienten mit TGCT über Schmerzen als zentrales Symptom. Dies ist besonders problematisch, da TGCT überwiegend eine junge, arbeitsfähige Population betrifft. Mit einem medianen Diagnosealter zwischen 33 und 47 Jahren treffen die chronischen Schmerzen Patienten in ihren produktivsten Lebensjahren. Die durch TGCT verursachten Schmerzen können dabei weitreichende Auswirkungen auf das tägliche Leben der Patienten haben, wobei sie Einfluss auf beispielsweise Haushaltstätigkeiten, soziale Aktivitäten und die Konzentrationsfähigkeit der Betroffenen nehmen können. Die mit der Erkrankung einhergehenden chronischen Symptome können sich ebenfalls auf die Arbeitsfähigkeit der Betroffenen auswirken. Diese jungen Patienten sind typischerweise gut ausgebildet, arbeiten in Voll- oder Teilzeit und stehen mitten im Berufsleben, wodurch die schmerzbedingte Funktionseinschränkung besonders schwerwiegende Auswirkungen auf ihre berufliche Laufbahn und finanzielle Stabilität hat. Beispielsweise gab in einer 2025 von Stern et al. publizierten internationalen Beobachtungsstudie etwa ein Viertel der Patienten an, dass sie aufgrund des TGCT ihren Beruf gewechselt haben oder vorzeitig in den Ruhestand getreten sind, wobei Schmerzen als Hauptursache genannt wurden. Folglich stellt die Reduktion der Schmerzintensität eines der wichtigsten Therapieziele bei der Behandlung von TGCT dar.

Aufgrund der Auswirkungen der TGCT-bedingten Schmerzen auf die Teilhabe am täglichen Leben und die Lebensqualität der Betroffenen, wird die Reduktion von Schmerzen der

Zielkategorie „schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)“ zugeordnet.

Zur Beurteilung der stärksten sowie der durchschnittlichen Schmerzen wurden im Rahmen der Studie MOTION die entsprechenden Items des validierten BPI-Fragebogens herangezogen. Dabei zeigen sich in der randomisierten Studienphase sowohl bei den Analysen der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert als auch bei den Responderanalysen in beiden Items durchgängig **signifikante Behandlungsvorteile für Vimelitinib** (vgl. Tabelle 1-7).

Ebenfalls konnte anhand der ergänzend dargestellten Langzeit-Daten der anschließenden einarmigen Studienphase eine stabile und nachhaltige Schmerzreduktion bestätigt werden.

Somit belegt die vorliegende Evidenz für den Endpunkt „Schmerzen gemessen mittels BPI“ eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verringerung schwerwiegender Symptome im vorliegenden Anwendungsgebiet. Vor dem Hintergrund, dass TGCT-Patienten sich meist in einer Lebensphase mit hoher beruflicher und sozialer Aktivität befinden, führt die Schmerzlinderung somit zu einer wesentlichen Entlastung. Folglich ergibt sich für diesen Endpunkt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Körperliche Funktionsfähigkeit gemessen mittels PROMIS-PF

Patienten mit TGCT leiden häufig unter einer eingeschränkten körperlichen Funktion, wobei es bei unzureichender Behandlung zu erheblichen funktionellen Einschränkungen kommen kann. Diese können die Teilhabe am täglichen Leben und die Lebensqualität der Betroffenen stark beeinträchtigen. In einer 2025 von Stern et al. publizierten internationalen Beobachtungsstudie mit 497 TGCT-Patienten berichten 73,9 % der Patienten von Einschränkungen bei Haushaltaufgaben, 77,1 % von einer eingeschränkten Fähigkeit zum Treppensteigen und 63,3 % von Schwierigkeiten beim Gehen. Da TGCT überwiegend eine junge und arbeitende betrifft, treten diese funktionellen Einbußen genau in der Lebensphase auf, in der körperliche Belastbarkeit und berufliche Leistungsfähigkeit für Karriere, Familie und finanzielle Sicherheit am wichtigsten sind. Eine eingeschränkte körperliche Funktion kann daher nicht nur die soziale Teilhabe reduzieren, sondern auch die Fortführung körperlichfordernder Berufe unmöglich machen. Somit stellt die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit eines der zentralen Ziele der Behandlung von TGCT dar. Da die TGCT-bedingten Einschränkungen in der physischen Leistungsfähigkeit zu einer Reduktion der Lebensqualität und Teilhabe am täglichen Leben führen können, wird die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit im Kontext des vorliegenden Anwendungsgebietes der Zielkategorie „schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)“ zugeordnet.

Die Beurteilung der körperlichen Funktionsfähigkeit erfolgte in der Studie MOTION anhand des PROMIS-PF. Dabei zeigen sich in der randomisierten Studienphase sowohl bei der Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert als auch bei der Responderanalyse Behandlungsvorteile für Vimelitinib. In der Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert ergibt sich ein **signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vimelitinib** (vgl. Tabelle 1-7). Zwar resultiert aus der Responderanalyse lediglich ein

numerischer Vorteil, jedoch ist davon auszugehen, dass die Teststärke aufgrund der begrenzten Patientenzahl basierend auf der Orphan-Indikation nicht ausreichte, um einen statistisch signifikanten Effekt nachweisen zu können. Der numerische Vorteil in Kombination mit dem niedrigen p-Wert nahe der Signifikanzschwelle ($p = 0,0722$) stellt dennoch einen starken Indikator für einen Behandlungsvorteil von Vimsetinib hinsichtlich der körperlichen Funktionsfähigkeit dar.

Darüber hinaus konnten anhand der ergänzend dargestellten Langzeit-Daten der anschließenden einarmigen Studienphase starke Hinweise auf eine nachhaltige und robuste Wirksamkeit von Vimsetinib in Bezug auf die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit abgeleitet werden.

Folglich zeigt die vorliegende Evidenz für den Endpunkt „Körperliche Funktionsfähigkeit, gemessen mit dem PROMIS-PF“ eine Verringerung schwerwiegender Symptome im vorliegenden Anwendungsgebiet. Da TGCT-Patienten sich in einer Lebensphase intensiver beruflicher und sozialer Verpflichtungen befinden, entlastet eine verbesserte körperliche Funktionsfähigkeit sie erheblich. In der Gesamtschau ergibt sich somit für den genannten Endpunkt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Bewegungsumfang (range of motion, ROM)

Ein eingeschränkter ROM des betroffenen Gelenks gehört zu den häufigsten Symptomen bei Patienten mit TGCT und ist somit für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von erheblicher Relevanz. Die Beweglichkeit des Gelenks ist entscheidend dafür, wie aktiv der Patient am täglichen Leben teilnehmen kann. Da TGCT-Patienten mit einem medianen Diagnosealter von 33 bis 47 Jahren relativ jung sind und sich in einer Lebensphase befinden, in der sie beruflich und privat hohe körperliche Anforderungen erfüllen müssen – etwa langes Stehen, Heben, Sport oder Betreuung von Kindern – führt eine eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit zu besonders gravierenden Einschränkungen in der Arbeits- und Alltagsgestaltung. Beispielsweise konnte ein direkter Zusammenhang zwischen dem ROM des Knies und diversen Aktivitäten des täglichen Lebens, wie der Fähigkeit aus einer sitzenden Position aufzustehen, Treppen zu steigen und Schuhe zu binden, nachgewiesen werden. Gleichzeitig berichtet auch die Mehrheit der Patienten mit TGCT selbst, dass der eingeschränkte ROM des betroffenen Gelenks ihre alltäglichen Aktivitäten, wie Gehen, Treppensteigen, Hausarbeit oder das Ausüben von Sport, erheblich erschwert. Basierend auf der sich daraus ergebenden Reduktion der Teilhabe am täglichen Leben und der resultierenden Verringerung der Lebensqualität wird die Verbesserung des ROM im Kontext des vorliegenden Anwendungsgebietes als patientenrelevanter Endpunkt in der Zielkategorie „schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)“ angesehen.

Im Rahmen der Studie MOTION wurde der ROM mittels Goniometrie beurteilt, welche den etablierten orthopädischen Standard zur ROM-Bestimmung darstellt. Dabei wurde der aktive ROM bestimmt, welcher die alltägliche Funktionsfähigkeit des Gelenks widerspiegelt. In der randomisierten Studienphase zeigen sich sowohl bei der Analyse der Veränderung gegenüber

dem Ausgangswert als auch bei der Responderanalyse **signifikante Behandlungsvorteile für Vimsetinib** (vgl. Tabelle 1-7).

Die Beweglichkeit des Gelenks ist entscheidend dafür, wie aktiv der Patient am täglichen Leben teilhaben kann. Während die im Median ca. 44 Jahre alten Patienten der Studienpopulation zu Baseline im Durchschnitt lediglich etwa 63 % des ROM im Vergleich zum Referenzwert erreichten und somit erhebliche Einschränkungen aufwiesen, verbesserte sich dieser Wert in der Vimsetinib-Gruppe nach 25 Wochen deutlich auf 83,6 %. Bei Patienten der Placebo-Gruppe lag dieser Wert zu Woche 25 mit 68,3 % nur geringfügig über dem berichteten Ausgangswert zu Baseline. Bezogen auf den Referenzstandard des Knies zeigte sich zu Studienbeginn somit ein maximaler Beugungswinkel von 85°. Nach 25 Wochen erreichte die Vimsetinib-Gruppe einen gesteigerten maximalen Beugungswinkel von 112°, während in der Placebo-Gruppe lediglich ein maximaler Winkel von 92° erzielt wurde. Folglich ermöglicht die Behandlung mit Vimsetinib es den Patienten, alltägliche Aktivitäten wieder aufzunehmen, die sie zu Studienbeginn noch nicht ausüben konnten. Dies kann beispielsweise die Fähigkeit beinhalten, eigenständig aus einer sitzenden Position aufzustehen oder sich eigenständig die Schuhe zu binden.

Des Weiteren liefern die ergänzend dargestellten Langzeit-Daten der anschließenden einarmigen Studienphase starke Hinweise auf eine langfristig anhaltende Verbesserung des ROM.

Insgesamt belegt die vorliegende Evidenz für den Endpunkt „ROM“ eine Verringerung schwerwiegender Symptome im vorliegenden Anwendungsgebiet. Da TGCT-Patienten überwiegend jung sind und sich in einer Lebensphase mit intensiven beruflichen und sozialen Anforderungen befinden, stellt die Vimsetinib-vermittelte Verbesserung des ROM des betroffenen Gelenks für sie eine wesentliche Entlastung dar. Folglich wird für den genannten Endpunkt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Steifigkeit gemessen mittels NRS für stärkste Steifigkeit

Steifigkeit ist eines der häufigsten und belastendsten Symptome bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet. So zeigen mehrere Studien, dass der Großteil der Betroffenen über eine ausgeprägte Gelenksteife klagt. Die Steifigkeit tritt häufig zusammen mit Schmerzen und einer eingeschränkten Beweglichkeit auf und ist ein zentrales Merkmal der Erkrankung. Sie führt zu erheblichen Einschränkungen bei alltäglichen Aktivitäten wie Gehen, Treppensteigen oder Hausarbeit. Viele Patienten berichten, dass die Steifigkeit somit ihre Selbstständigkeit und Mobilität deutlich reduziert. Mit einem medianen Diagnosealter der Erkrankung zwischen 33 und 47 Jahren trifft die Gelenksteifheit die Patienten in ihren aktivsten Lebensjahren und wirkt sich dabei besonders gravierend aus. Sie erschwert nicht nur die Ausübung körperlich fordernder Berufe und sportlicher Aktivitäten, sondern beeinträchtigt auch die Betreuung von Kindern und die Teilnahme am aktiven Familienleben. Neben der Beeinträchtigung sozialer Aktivitäten können die Einschränkungen durch Steifigkeit so gravierend sein, dass die Patienten ihren Beruf wechseln oder vorzeitig in den Ruhestand gehen müssen. Da die durch TGCT verursachte Steifigkeit der betroffenen Gelenke die aktive Teilnahme am täglichen

Leben sowie die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen kann, wird die Reduktion der Steifigkeit im vorliegenden Anwendungsgebiet der Zielkategorie „schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome bzw. Folgekomplikationen“ zugeordnet.

Zur Beurteilung der Steifigkeit des betroffenen Gelenks wurde in der Studie MOTION die NRS für stärkste Steifigkeit erhoben. Dabei zeigen sich in der randomisierten Studienphase sowohl bei der Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert als auch bei der Responderanalyse durchgängig **signifikante Behandlungsvorteile für Vimsetinib** (vgl. Tabelle 1-7).

Darüber hinaus bieten die im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellten Langzeit-Daten der anschließenden einarmigen Studienphase Hinweise auf eine stabile und nachhaltige Reduktion der Steifigkeit der betroffenen Gelenke.

Demnach belegt die vorliegende Evidenz für den Endpunkt „Steifigkeit gemessen mittels NRS für stärkste Steifigkeit“ eine Verringerung schwerwiegender Symptome im vorliegenden Anwendungsgebiet. Vor dem Hintergrund, dass TGCT-Patienten sich meist in einer Lebensphase mit hoher beruflicher und sozialer Aktivität befinden, führt die Vimsetinib-vermittelte Reduktion der Steifigkeit des betroffenen Gelenks zu einer wesentlichen Entlastung der Betroffenen. Folglich ergibt sich aus den Ergebnissen des genannten Endpunktes ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Schweregrad der Erkrankung gemessen mittels PGIS

In der Studie MOTION wurde der Schweregrad der Erkrankung anhand des von den Patienten selbst auszufüllenden, validierten Fragebogens PGIS erfasst, der unmittelbar die subjektive Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung widerspiegelt. Dabei sollten die Patienten den Schweregrad der Auswirkungen ihres Tumors zum einen auf ihren Bewegungsumfang (Domäne: PGIS-ROM) und zum anderen auf ihre körperliche Funktionsfähigkeit (Domäne: PGIS-PF) zum Zeitpunkt der Befragung beurteilen. Da somit 2 der Leitsymptome der Erkrankung bewertet wurden, welche Einfluss auf die Lebensqualität und Teilhabe am täglichen Leben der Betroffenen nehmen, wird der PGIS im vorliegenden Kontext ebenfalls der Zielkategorie „schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome bzw. Folgekomplikationen“ zugeordnet.

Die Ergebnisse der randomisierten Phase der Studie MOTION zeigen für die Domäne „PGIS-ROM“ sowohl bei der Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert als auch bei der Responderanalyse Behandlungsvorteile für Vimsetinib. Dabei ergibt sich in der Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert ein **signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vimsetinib** (vgl. Tabelle 1-7). Zwar resultiert aus der Responderanalyse lediglich ein numerischer Vorteil, jedoch ist davon auszugehen, dass die Teststärke aufgrund der begrenzten Patientenzahl basierend auf der Orphan-Indikation nicht ausreichte, um einen statistisch signifikanten Effekt nachweisen zu können. Der numerische Vorteil in Kombination mit dem niedrigen p-Wert nahe der Signifikanzschwelle ($p = 0,0573$)

stellt dennoch einen starken Indikator für einen Behandlungsvorteil von Vimsetinib hinsichtlich des Bewegungsumfangs dar.

Für die Domäne „PGIS-PF“ zeigen sich in der randomisierten Studienphase sowohl bei der Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert als auch bei der Responderanalyse **signifikante Behandlungsvorteile für Vimsetinib** (vgl. Tabelle 1-7).

Des Weiteren liefern die ergänzend dargestellten Langzeit-Daten der anschließenden einarmigen Studienphase starke Hinweise auf eine nachhaltige und robuste Wirksamkeit von Vimsetinib in Bezug auf die Reduktion des Schweregrades der Erkrankung.

Insgesamt belegt die vorliegende Evidenz für den Endpunkt „Schweregrad der Erkrankung gemessen mittels PGIS“ eine spürbare Linderung der Erkrankung. Folglich wird für den genannten Endpunkt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Veränderung des Gesundheitszustandes gemessen mittels PGIC

Die vom Patienten wahrgenommenen Veränderung seines Gesundheitszustands seit Beginn einer Behandlung wurde im Rahmen der Studie MOTION anhand des validierten, standardisierten, vom Patienten auszufüllenden Fragebogens PGIC erhoben. Dabei sollten die Patienten die Veränderung ihres Gesundheitszustandes im Vergleich zur Baseline in Bezug auf ihren Bewegungsumfang an der Tumorstelle (Domäne: PGIC-ROM), ihre tumorbezogene körperliche Funktionsfähigkeit (Domäne: PGIC-PF) und ihre allgemeinen Symptome an der Tumorstelle (Domäne: PGIC-gesamt) beurteilen.

Da somit neben der Erfassung der allgemeinen Symptome die Erhebung von 2 der Leitsymptome der Erkrankung erfolgte, wird der PGIC im vorliegenden Kontext ebenfalls der Zielkategorie „schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome bzw. Folgekomplikationen“ zugeordnet.

In der randomisierten Phase der Studie MOTION konnte für alle 3 untersuchten PGIC-Domänen ein **signifikanter Behandlungsvorteil für Vimsetinib** nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 1-7).

Ergänzend belegen die Langzeit-Daten aus der anschließenden einarmigen Studienphase zum PGIC die fortdauernde Wirksamkeit von Vimsetinib hinsichtlich der deutlichen und spürbaren Verbesserung des Gesundheitszustandes.

In der Gesamtschau belegen die vorliegenden Daten für den Endpunkt „Veränderung des Gesundheitszustandes gemessen mittels PGIS“ somit eine deutliche und spürbare Linderung der Erkrankung. Infolgedessen wird für den genannten Endpunkt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D-5L VAS

Neben der Betrachtung der Veränderung des Gesundheitszustandes anhand des PGIC wurde in der Studie MOTION zudem der allgemeine Gesundheitszustand anhand der VAS des validierten, standardisierten, vom Patienten auszufüllenden indikationsübergreifenden Fragebogens EQ-5D-5L erhoben. Dabei sollten die Patienten ihren aktuellen Gesundheitszustand selbst auf einer Skala von 0 (schlechtester) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitsstatus) bewerten.

Da der Fragebogen alleinig der Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes dient, ohne spezifische Symptome zu bewerten, wird die EQ-5D-5L VAS der Zielkategorie „nicht schwerwiegende Symptome“ zugeordnet.

Die Ergebnisse der randomisierten Phase der Studie MOTION zeigen für die EQ-5D-5L VAS sowohl bei der Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert als auch bei der Responderanalyse **signifikante Behandlungsvorteile für Vimsetinib** (vgl. Tabelle 1-7).

Darüber hinaus bieten die im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellten Langzeit-Daten der anschließenden einarmigen Studienphase starke Hinweise auf eine fortlaufende Wirksamkeit von Vimsetinib im Hinblick auf eine nachhaltige Verbesserung des Gesundheitszustandes.

Folglich zeigt die vorliegende Evidenz für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D-5L VAS“ eine spürbare Verbesserung des Gesundheitszustandes der betroffenen Patienten. In der Gesamtschau ergibt sich somit für den genannten Endpunkt ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Tumoransprechen

Neben den oben genannten Endpunkten wird im vorliegenden Dossier ergänzend die in der Studie MOTION erhobene ORR dargestellt, die den Anteil der Patienten mit objektivem Tumoransprechen, bestehend aus vollständigem und partiellem Ansprechen, abbildet. Zum Nachweis der Robustheit der Ergebnisse wurde das Tumoransprechen sowohl gemäß RECIST v1.1 als auch gemäß mRECIST und TVS bewertet. Darüber hinaus wurden die erhobenen Daten der DOR, das heißt der Dauer des Ansprechens, abgebildet, um eine Beurteilung der Persistenz des therapeutischen Effektes zu ermöglichen.

Die Reduktion der Tumorlast ist ein zentrales Therapieziel bei der Behandlung von TGCT, da diese in direktem Zusammenhang mit der Stärke der Symptome steht. Infolgedessen wird das Tumoransprechen der Zielkategorie „schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)“ zugeordnet.

Die für das Tumoransprechen beobachteten Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse der oben aufgeführten Morbiditätsendpunkte. Die Daten der randomisierten Phase der Studie MOTION zeigen für das ORR und PR, unabhängig von der verwendeten Operationalisierung, deutliche und **signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Vimsetinib**. Etwa 40 % der Vimsetinib-behandelten Patienten wiesen zu Woche 25 eine Reduktion der Tumorlänge um

mindestens 30 % auf und etwa 67 % der Vimsetinib-behandelten Patienten erreichten eine Reduktion des Tumorvolumens um mindestens 50 % (vgl. Tabelle 1-7).

Darüber hinaus bestätigen die erhobenen Langzeit-Daten der anschließenden einarmigen Studienphase nicht nur die langfristig stabile Wirksamkeit von Vimsetinib im Hinblick auf das Tumoransprechen, sondern liefern zudem starke Hinweise auf eine **Steigerung der Wirksamkeit hinsichtlich des vollständigen Tumoransprechens bei der langfristigen Anwendung**. So bestehen im Verlauf der anschließenden einarmigen Studienphase, unabhängig von der Operationalisierung, stabile ORR. Zudem steigt der Anteil der Patienten mit CR stetig.

Ebenso bestätigen die Ergebnisse zur DOR die Persistenz des therapeutischen Effektes von Vimsetinib auf den TGCT. Das Tumoransprechen dauerte nicht nur zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts vom 22.08.2023, sondern auch zum Zeitpunkt des letzten verfügbaren Datenschnittes vom 22.02.2025 bei nahezu allen Patienten mit Tumoransprechen an. Das persistente Tumoransprechen unterstreicht weiter die langanhaltende Wirksamkeit von Vimsetinib im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Bei der Beurteilung der Daten der einarmigen Studienphase ist zu beachten, dass die Bewertung auf MRT-Aufnahmen des betroffenen Gelenks und somit auf einer objektiven Messmethode basierte. Das Tumoransprechen wurde durch ein IRR beurteilt, wobei ein oder mehrere unabhängige radiologische Gutachter die Auswertung vornahmen. Bei der Bewertung nach RECIST v1.1 erfolgte zusätzlich eine Beurteilung durch den Prüfarzt. Somit war das Risiko einer Verzerrung bei der Erhebung des Tumoransprechens, insbesondere im Rahmen der IRR-Bewertung, selbst während der einarmigen Studienphase nur gering. Hinzu kommt, dass unabhängig von der gewählten Operationalisierung vergleichbare Ergebnisse erzielt wurden. Insgesamt bieten die vorliegenden Daten folglich eine robuste und aussagekräftige Grundlage für die Bewertung des Therapieerfolgs.

In der Gesamtschau führen die vorliegenden zusätzlichen Daten für den Endpunkt „Tumoransprechen“ dazu, dass ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden kann.

Ergebnisse der Nutzenkategorie Sicherheit

In der Nutzenkategorie Sicherheit werden die Ergebnisse der in der Studie MOTION erhobenen Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UEs), schwerwiegenden UEs (SUEs), UEs nach Schweregrad, Abbrüchen der Studienmedikation sowie Todesfälle aufgrund von UEs bewertet. Zudem erfolgt eine Betrachtung der jeweiligen UE-Kategorien auf Ebene von SOC und PT. Die vorliegenden Daten bestätigen insgesamt die Verträglichkeit von Vimsetinib im behandelten Anwendungsgebiet und indizieren, dass dessen Sicherheitsprofil für die behandelnden Ärzte in der Regel gut beherrschbar ist.

So zeigen die Ergebnisse der randomisierten Studienphase **keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede für die Gesamtrate der UEs, der SUEs, der Abbrüche der**

Studienmedikation sowie der Todesfälle aufgrund von UEs. Lediglich in Bezug auf die Gesamtrate **schwerer UEs** liegt ein **signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Vimsetinib** vor, wobei der Großteil der erhobenen UEs dennoch nur leicht bis mäßig ausgeprägt war (vgl. Tabelle 1-7). Bei dem hier vorliegenden Vergleich eines innovativen Arzneimittels mit belegbarem Wirkmechanismus mit Placebo ist ein gewisser Sicherheitsnachteil für Vimsetinib hervorgerufen durch die Behandlung plausibel und erwartbar. Wie in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.3 ersichtlich wird, wurden die dokumentierten schweren UEs dabei nicht durch spezifische SOC oder PT getrieben. Ebenfalls spiegelt sich die Gesamtrate der schweren UEs nicht in einer Erhöhung der Gesamtrate der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UEs wider. Abbrüche aufgrund von UEs traten nur sehr selten auf, wobei sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte. Da zudem insbesondere kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Gesamtrate der SUEs festgestellt wurde, wird das Schadenspotenzial von Vimsetinib hinsichtlich der Gesamtrate schwerer UEs insgesamt als gering eingeschätzt.

Die ergänzend dargestellten Langzeit-Daten der anschließenden einarmigen Studienphase zeigen einen plausiblen, moderaten Anstieg der Gesamtraten der oben genannten sicherheitsrelevanten Ereignisse. Der moderate Anstieg der Gesamtraten im Verlauf der einarmigen Studienphase ist dabei vor dem Hintergrund der vorliegenden chronischen Erkrankung mit einer bereits schwer vorbelasteten Patientenpopulation einzuordnen und somit erwartbar. Die vorliegenden Unsicherheiten aufgrund des offenen Studiendesigns während der einarmigen Studienphase führen allenfalls zu einer Verzerrung zulasten von Vimsetinib. Folglich ergibt sich auch bei fortgesetzter Behandlung ein konsistentes Sicherheitsprofil ohne Hinweise auf klinisch relevante Risiken.

In der Gesamtbetrachtung weisen die Sicherheitsdaten der Studie MOTION auf ein ausgeglichenes, gut handhabbares und langfristig konsistentes Sicherheitsprofil hin.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die von der Zulassung von Vimsetinib umfasste Patientenpopulation besteht ein sehr hoher, bislang ungedeckter medizinischer Bedarf nach einer zugelassenen, verträglichen und wirksamen systemischen Behandlung in der vorliegenden onkologischen Indikation. Vimsetinib stellt dabei die erste in Europa zugelassene Therapie für erwachsene Patienten mit symptomatischen TGCT dar, die mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der körperlichen Funktionsfähigkeit assoziiert sind und bei denen chirurgische Optionen ausgeschöpft sind oder zu einer inakzeptablen Morbidität oder Behinderung führen würden. Als potenter und selektiver Switch-Control-Kinase-Inhibitor des Rezeptors des koloniestimulierender Faktors 1 (Colony Stimulating Factor 1 Receptor, CSF1R) greift Vimsetinib gezielt in die molekularen Mechanismen der Tumorentstehung ein. Wie im Folgenden erläutert, führt dies zu einer signifikanten und klinisch relevanten Tumorreduktion sowie zu einer deutlichen Verbesserung der Leitsymptome von TGCT sowie der Gelenkmobilität und -funktionalität – bei gleichzeitig unbedenklichem Sicherheitsprofil.

So zeigen die Ergebnisse der pivotalen Studie MOTION, welche die Evidenzbasis für die vorliegende Nutzenbewertung darstellt, zum einen statistisch signifikante Vorteile in allen relevanten Morbiditätsendpunkten. Dabei erfolgt zunächst eine Betrachtung der schwerwiegenden Leitsymptome des TGCT. In diesem Zusammenhang zeigen die Daten für die Endpunkte „Schmerz gemessen mittels BPI“, „Körperliche Funktionsfähigkeit gemessen mittels PROMIS-PF“, „ROM“ und „Steifigkeit gemessen mittels NRS für stärkste Steifigkeit“ eine Verringerung schwerwiegender Symptome im vorliegenden Anwendungsgebiet. Infolgedessen ergibt sich aus den Ergebnissen der genannten Endpunkte jeweils ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Des Weiteren konnte anhand der Endpunkte „Schweregrad der Erkrankung gemessen mittels PGIS“ und „Veränderung des Gesundheitszustandes gemessen mittels PGIC“, welche ebenfalls die Leitsymptome der Erkrankung berücksichtigen, eine deutliche und spürbare Linderung der Erkrankung nachgewiesen werden. Somit ergibt sich für die beiden Endpunkte ebenso jeweils ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Darüber hinaus zeigt die vorliegende Evidenz für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D-5L VAS“ eine spürbare Verbesserung des Gesundheitszustandes der betroffenen Patienten, wobei sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** ergibt.

Die genannten Ergebnisse werden überdies durch die in der Studie MOTION erhobenen Daten zum Tumoransprechen weiter untermauert. So konnten, unabhängig von der verwendeten Operationalisierung, deutliche und signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Vimseltinib nachgewiesen werden. Die Langzeit-Daten der anschließenden einarmigen Studienphase bestätigen nicht nur die langfristig stabile Wirksamkeit von Vimseltinib hinsichtlich des ORR, sondern liefern zudem starke Hinweise auf eine Steigerung der Wirksamkeit in Hinblick auf das vollständige Tumoransprechen bei der langfristigen Anwendung. Demnach kann in der Gesamtbetrachtung für den Endpunkt „Tumoransprechen“ ebenfalls ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** festgestellt werden.

Folglich ergibt sich für die **Nutzenkategorie Morbidität** im Gesamtergebnis ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Die Sicherheitsdaten der Studie MOTION weisen insgesamt auf eine gute Verträglichkeit und ein unbedenkliches und langfristig konsistentes Sicherheitsprofil hin. Während aufgrund des vorliegenden Placebo-Vergleiches ein gewisser BehandlungsNachteil für Vimseltinib plausibel und erwartbar ist, zeigt sich lediglich in der Gesamtrate der schweren UEs ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Vimseltinib. Aufgrund fehlender signifikanter Nachteile bei den anderen Sicherheitsendpunkten – Gesamtraten der UEs, SUEs, Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UEs und Todesfälle aufgrund von UEs – wird das **Sicherheitsprofil von Vimseltinib wie in der Nutzenkategorie Sicherheit beschrieben als ausgeglichen eingestuft.**

In der Gesamtschau verringert die Behandlung mit Vimseltinib nicht nur die Tumorlast, sondern auch die schwerwiegenden Leitsymptome der Erkrankung, wobei der funktionelle Gesundheitszustand verbessert und die Erkrankung insgesamt spürbar gelindert wird. Somit können die Patienten die Selbstständigkeit, die sie durch den TGCT verloren haben,

wiedererlangen, während mögliche weitere erhebliche Beeinträchtigungen ihres Lebens verhindert werden können. Aufgrund des meist jungen Alters der Betroffenen, die sich in der Regel in einer Lebensphase mit hohen beruflichen und privaten Anforderungen befinden, ist dies von besonderer Bedeutung. Gleichzeitig ist Vimseltinib gut verträglich und weist insgesamt ein ausgeglichenes Sicherheitsprofil auf. Folglich ergibt sich in der Gesamtschau für das vorliegende Anwendungsgebiet von Vimseltinib eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Gemäß Zulassung wird Vismelitinib (ROMVIMZA®) angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischen TGCT, die mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der körperlichen Funktionsfähigkeit assoziiert sind und bei denen chirurgische Optionen ausgeschöpft sind oder zu einer inakzeptablen Morbidität oder Behinderung führen würden. Vismelitinib stellt dabei den ersten in der Indikation in der Europäischen Union (EU) zugelassenen Wirkstoff dar.

Der TGCT ist eine neoplastische Erkrankung mit nahezu ausschließlich benignem, aber lokal aggressivem Verlauf, die die Gelenkinnenhaut, den Schleimbeutel und die Sehnenscheide betrifft. Die Erkrankung umfasst 2 Formen: die noduläre Form (N-TGCT) mit kleinen, abgegrenzten Tumoren sowie die diffuse Form (D-TGCT) mit großen, infiltrativen Tumoren ohne klare Begrenzung. Aufgrund des aggressiven Wachstumsverhaltens und einer höheren Proliferationsrate entwickeln sich D-TGCT schneller als die noduläre Form.

Der Ursprung der Erkrankung liegt in genetischen Veränderungen, insbesondere der Überexpression des Wachstumsfaktors koloniestimulierender Faktor 1 (Colony Stimulating Factor 1, CSF1) infolge einer Translokation zwischen Chromosom 1p13 und 2q37. TGCT setzen sich aus einer heterogenen Zellpopulation zusammen, wobei mit 2 – 16 % der Zellen nur ein kleiner Teil eine Translokation und die daraus resultierende Überexpression von CSF1 aufweist. Den Großteil der Tumormasse bilden hingegen myeloische Zellen, welche den CSF1R exprimieren. Die CSF1-CSF1R-Interaktion stimuliert Signalwege, die die Differenzierung, Proliferation, Chemotaxis und Angiogenese und somit das infiltrative Tumorwachstum fördern.

Die Erkrankung tritt typischerweise in einer jungen Patientenpopulation mit einem medianen Diagnosealter von 33 bis 47 Jahre auf und betrifft somit insbesondere eine junge Bevölkerungsgruppe in einer Lebensphase mit hoher beruflicher und sozialer Aktivität. Mit zunehmendem Tumorwachstum und Ausdehnung in den Gelenkinnenraum und das umgebende Gewebe verstärken sich die Leitsymptome der Erkrankung, welche insbesondere Schmerzen, eine eingeschränkte Beweglichkeit und die Steifigkeit des betroffenen Gelenks umfassen. Als

Konsequenz treten erhebliche Funktionseinschränkungen auf, die die Beweglichkeit und Belastbarkeit des betroffenen Gelenks deutlich beeinträchtigen und somit zur signifikanten Einschränkung in der Lebensqualität und der Teilhabe am täglichen Leben führen können. Die Erkrankung hat neben der Einschränkung der Teilnahme an Familienleben, sportlichen und sozialen Aktivitäten, bei einem beträchtlichen Anteil der Patienten schwerwiegende Auswirkungen auf ihre berufliche Laufbahn und somit finanzielle Stabilität.

Die Primärtherapie von TGCT stellt die chirurgische Resektion dar, sofern eine makroskopisch vollständige Entfernung ohne Erhöhung der Morbidität möglich ist. Während N-TGCT aufgrund der klaren Tumorränder meist gut resezierbar sind, erfordern D-TGCT aufgrund der fehlenden klar definierten Begrenzung oft ausgedehnte Synovektomien und haben höhere Komplikations- sowie Rezidivraten. Operationen bei rezidivierenden TGCT sind mit einem deutlich höheren Risiko von weiteren Lokalrezidiven verbunden, welche zudem häufiger und schneller auftreten. Des Weiteren ist im Anschluss an eine Operation eine lange Rehabilitationsphase erforderlich, was die Nachsorge und Behandlung erschwert.

Bei Patienten, die zunächst als operabel eingestuft wurden, bei denen aber ein nodulärer oder diffuser TGCT rezidiviert, ist es möglich, dass sie aufgrund von zu erwartenden postoperativen Komplikationen, wie verstärkter funktioneller Einschränkung und einer Verschlechterung der Morbidität durch mögliche Vernarbungen und iatrogene Arthrose, für weitere chirurgische Optionen nicht mehr geeignet sind.

Für Patienten mit symptomatischen TGCT, bei denen chirurgische Optionen ausgeschöpft sind oder zu einer inakzeptablen Morbidität oder Behinderung führen würden, gab es in Europa bislang jedoch keine zugelassene, zielgerichtete Therapieoption. Zwar wurde der Wirkstoff Pexidartinib in den USA für diese Patientengruppe zugelassen, jedoch wurde die Zulassung in der EU aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Lebertoxizität sowie Unsicherheiten hinsichtlich der Wirksamkeit abgelehnt. Die in den Leitlinien erwähnten Wirkstoffe Imatinib und Nilotinib werden aufgrund limitierter Evidenz und mangelnder Wirksamkeit nur begrenzt Off-Label eingesetzt. Somit verbleiben lediglich symptomorientierte Behandlungen wie die Gabe von Entzündungshemmern und Analgetika, welche jedoch das Fortschreiten der Erkrankung nicht verhindern können.

Die Zielpopulation für Vimeltinib umfasst somit junge, berufstätige Erwachsene mit symptomatischem TGCT, deren TGCT nicht operabel sind oder bei denen weitere Eingriffe mit unvertretbarer Morbidität verbunden wären. Diese Patienten leiden unter progredienten Schmerzen, Gelenksteife und eingeschränkter Mobilität, was zu starken Funktionseinschränkungen und Beeinträchtigungen der Lebensqualität führt. Da bis dato in Europa keine spezifische medikamentöse Therapie verfügbar war, stellt Vimeltinib als erster zugelassener CSF1R-Inhibitor einen wichtigen therapeutischen Fortschritt dar, indem es eine zielgerichtete Behandlungsoption für diese hochbelastete Patientengruppe bietet.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das

Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Es besteht ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf an einer zugelassenen, verträglichen und wirksamen systemischen Behandlung für Patienten mit symptomatischen TGCT, bei denen chirurgische Optionen ausgeschöpft sind oder zu einer inakzeptablen Morbidität oder Behinderung führen würden.

Dieser ungedeckte Bedarf führte in der Vergangenheit bereits zu multiplen Anfragen der deutschen Ärzteschaft, Vimsetinib schon vor Zulassung für Patienten zugänglich zu machen, deren therapeutische Optionen ausgeschöpft sind. Infolgedessen initiierte Deciphera im Februar 2025 ein Compassionate Use Programm (CUP), welches vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) genehmigt wurde. Dabei wurde dem prävalenten Patientenklientel, welches teilweise schon seit Jahren an TGCT leidet und aufgrund mangelnder Alternativen nur symptomatisch behandelt werden kann, eine viable therapeutische Option zur Verfügung gestellt.

Die Erkrankung TGCT führt mit fortschreitendem Tumorwachstum zu einer erheblichen Belastung für die Betroffenen. Die meist jungen Patienten leiden in einer Lebensphase mit hoher beruflicher und sozialer Aktivität häufig unter schwerwiegenden Schmerzen, Steifigkeit und einer reduzierten Beweglichkeit des betroffenen Gelenks sowie einer eingeschränkten körperlichen Funktion. Die Lebensqualität der Betroffenen ist somit durch die Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten, reduzierte Teilhabe an Familien-, Sport- und Sozialleben sowie psychische Belastungen wie Angst und Depressionen erheblich eingeschränkt.

Die chirurgische Resektion der Tumore stellt die Standardbehandlung der TGCT dar, wobei diese Behandlungsoption jedoch nicht für alle Patienten in Betracht kommt. Die Wahrscheinlichkeit einer initialen Eignung für eine Operation und eines dauerhaften Behandlungserfolges sind dabei abhängig von der Form der Erkrankung. N-TGCT sind aufgrund ihrer klar definierten Tumorränder in der Regel vollständig resezierbar. Eine Rekurrenz der Erkrankung ist nicht ausgeschlossen, jedoch ist das Risiko eines Lokalrezidivs mit etwa 7 – 33,8 % verhältnismäßig gering. Bei Patienten mit D-TGCT ist eine vollständige Resektion des Tumors aufgrund ihrer fehlenden klaren Begrenzung häufig nicht möglich. Somit kommt zum einen ein chirurgischer Eingriff für einen Teil der Patienten mit D-TGCT bereits initial nach der Diagnosestellung nicht in Betracht. Zum anderen ist die Rezidivrate nach einer erfolgten Operation bei Patienten mit D-TGCT mit etwa 21 – 76,1 % sehr hoch. Bei rezidivierenden Fällen sind weitere Operationen mit einem erheblichen Risiko eines erneuten Rückfalls verbunden und führen häufig zu einer verstärkten Morbidität des Gelenks mit erheblichen Funktionseinschränkungen. Folglich stellen weitere chirurgische Eingriffe nach einem Rezidiv für viele betroffene Patienten keine zielführende Behandlungsoption dar.

Bislang gab es in Europa keine zielgerichtete medikamentöse Therapie für diese hochbelastete Patientengruppe. Zwar wurde der Wirkstoff Pexidartinib in den USA für diese Patientengruppe zugelassen, jedoch wurde die Zulassung in Europa aufgrund von Bedenken hinsichtlich der

Lebertoxizität sowie Unsicherheiten hinsichtlich der Wirksamkeit abgelehnt. Die in den Leitlinien erwähnten Wirkstoffe Imatinib und Nilotinib werden aufgrund limitierter Evidenz und mangelnder Wirksamkeit nur begrenzt Off-Label eingesetzt. Bei beiden Wirkstoffen handelt es sich um Tyrosinkinase-Inhibitoren, welche nicht zielgerichtet zum Einsatz bei TGCT entwickelt wurden, nicht selektiv gegenüber CSF1R sind und auch für den Einsatz bei TGCT nicht zugelassen sind. Durch die mangelnde Selektivität gegenüber CSF1R kommt es neben der Hemmung der CSF1R-CSF1-Interaktion zu einer breiteren Inhibierung verschiedener Signalwege und somit dem Auftreten unerwünschter Off-Target-Effekte. Symptomorientierte Behandlungen wie Entzündungshemmer und Analgetika verhindern das Fortschreiten der Erkrankung nicht. Die fortschreitende Erkrankung kann bei den Betroffenen zu erheblichen körperlichen Beschwerden wie Schmerzen, Steifigkeit und eingeschränkter Beweglichkeit führen, was häufig chronischen Gelenkschäden und massiven Funktionseinschränkungen zur Folge hat. Dadurch kann die Lebensqualität der Patienten gravierend beeinträchtigt werden, da alltägliche Aktivitäten erschwert werden und psychische Belastungen entstehen können. Bei unzulänglicher Behandlung kann es zudem zu erheblichen Behinderungen bis hin zur Notwendigkeit einer Amputation kommen.

Mit Vimseltinib (ROMVIMZA[®]) steht erstmals in der EU ein spezifisch für TGCT entwickelter und selektiver CSF1R-Inhibitor für erwachsene Patienten mit symptomatischem TGCT zur Verfügung, bei denen chirurgische Optionen ausgeschöpft sind oder zu unvertretbarer Morbidität führen würden. Vimseltinib bindet an die Switch-Control-Region des CSF1R und stabilisiert den Rezeptor in seiner inaktiven Form, wodurch die CSF1-vermittelte Signalübertragung sowie die Rekrutierung und Proliferation CSF1R-exprimierender Makrophagen gehemmt werden. Präklinisch zeigt Vimseltinib eine über 100-fache Selektivität für CSF1R gegenüber anderen Kinasen und minimiert so unerwünschte Off-Target-Effekte.

In der pivotalen Studie MOTION konnte neben einer signifikanten und klinisch bedeutsamen Tumorreduktion, eine frühe Verbesserung der TGCT-Symptome und der Gelenkfunktionalität durch Vimseltinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC belegt werden. Die Behandlung mit Vimseltinib führte zu einer signifikanten Linderung erkrankungsbezogener Schmerzen. Darüber hinaus wurde eine deutliche Verbesserung der körperlichen Funktion gezeigt, wodurch die Autonomie der Patienten durch eine verbesserte Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens unterstützt wird. Die Verbesserung der Gelenkmobilität sowie -funktionalität wurde zudem durch den Nachweis einer signifikanten Erhöhung des Bewegungsumfanges des betroffenen Gelenks bestätigt. Dies steht im Einklang mit der nachgewiesenen signifikanten Linderung der Steifigkeit des betroffenen Gelenks. Neben der hohen Wirksamkeit war Vimseltinib gut verträglich und zeigte gleichzeitig ein ausgeglichenes, gut handhabbares und langfristig konsistentes Sicherheitsprofil.

Folglich adressiert Vimseltinib den sehr hohen therapeutischen Bedarf an einer sicheren und wirksamen zielgerichteten Therapie für symptomatische Patienten mit TGCT, bei denen chirurgische Optionen ausgeschöpft sind oder zu einer inakzeptablen Morbidität oder Behinderung führen würden, und stellt somit einen erheblichen Mehrwert für die Patienten im Anwendungsgebiet dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ¹	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit TGCT, bei denen chirurgische Optionen ausgeschöpft sind oder zu einer inakzeptablen Morbidität führen würden.	158 – 1.137
1) Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TGCT: tenosynoviale Riesenzelltumore (Tenosynovial Giant Cell Tumours)		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ¹	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit TGCT, bei denen chirurgische Optionen ausgeschöpft sind oder zu einer inakzeptablen Morbidität führen würden.	Erwachsene mit TGCT, bei denen chirurgische Optionen ausgeschöpft sind oder zu einer inakzeptablen Morbidität führen würden.	Beträchtlich	158 – 1.137
1) Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TGCT: tenosynoviale Riesenzelltumore (Tenosynovial Giant Cell Tumours)				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ¹	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit TGCT, bei denen chirurgische Optionen ausgeschöpft sind oder zu einer inakzeptablen Morbidität führen würden.	335.986,11 € ²
1) Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
2) Berechnung der Jahrestherapiekosten anhand der ungerundeten Anzahl der Packungen.		
TGCT: tenosynoviale Riesenzelltumore (Tenosynovial Giant Cell Tumours)		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ¹	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit TGCT, bei denen chirurgische Optionen ausgeschöpft sind oder zu einer inakzeptablen Morbidität führen würden.	Best-Supportive-Care (BSC)	Erwachsene Patienten mit symptomatischen TGCT, die mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der körperlichen Funktionsfähigkeit assoziiert sind und bei denen chirurgische Optionen ausgeschöpft sind oder zu einer inakzeptablen Morbidität oder Behinderung führen würden	Patientenindividuell unterschiedlich

1) Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

BSC: Best-Supportive-Care; TGCT: tenosynoviale Riesenzelltumore (Tenosynovial Giant Cell Tumours)

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die nachfolgenden Informationen bezüglich der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Vimsetinib entnommen.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen hat, bei denen Vimsetinib angezeigt ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Vimsetinib beträgt 30 mg zweimal wöchentlich im Abstand von mindestens 72 Stunden, wobei die Therapie so lange fortgesetzt werden kann, wie der Patient davon einen Nutzen hat und keine inakzeptable Toxizität auftritt.

Wenn der Patient die Einnahme von Vimsetinib vergessen hat und seit dem vorgesehenen Einnahmezeitpunkt weniger als 48 Stunden verstrichen sind, ist der Patient anzuweisen, die vergessene Dosis so bald wie möglich einzunehmen und die nächste Dosis zum üblichen Zeitpunkt einzunehmen. Wenn der Patient die Einnahme von Vimsetinib vergessen hat und seit dem vorgesehenen Einnahmezeitpunkt bereits mehr als 48 Stunden verstrichen sind, ist der Patient anzuweisen, die vergessene Dosis auszulassen und die nächste Dosis zum üblichen Zeitpunkt einzunehmen.

Je nach individueller Therapiesicherheit und Verträglichkeit können Therapieunterbrechungen oder Dosisreduktionen erforderlich sein. Wenn Patienten die 30-mg-Dosis von Vimsetinib nicht vertragen, sollte die Behandlung mit Vimsetinib vorübergehend unterbrochen werden. Wenn sich der klinische Zustand des Patienten verbessert, sollte eine reduzierte Dosis (erste Dosisreduktion auf 20 mg zweimal wöchentlich; zweite Dosisreduktion auf 14 mg zweimal wöchentlich) angewendet werden. Bei Patienten, die eine Dosis von 14 mg Vimsetinib nicht vertragen, ist die Behandlung mit Vimsetinib abzusetzen.

Besondere Patientengruppen

Es liegen keine klinischen Daten für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion für Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion vor. Daher sollte Vimsetinib bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6 der Fachinformation).

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Vimsetinib und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Die Auswirkungen von Vimsetinib auf hormonelle Kontrazeptiva wurden nicht untersucht. Bei Verwendung systemischer Kontrazeptiva sollte zusätzlich eine Barrieverhütungsmethode angewendet werden.

Vimsetinib wurde mit erhöhten Serumenzymen in Verbindung gebracht, darunter Aspartataminotransferase (AST), Alaninaminotransferase (ALT), alkalische Phosphatase und Kreatinphosphokinase (CPK). Obwohl diese Erhöhungen in klinischen Studien bislang zu keinen Fällen von Leberschäden oder Rhabdomyolyse führten, kann dies nicht ausgeschlossen werden, da die Erfahrungen mit diesem seltenen klinischen Krankheitsbild sehr begrenzt sind. Daher sollte eine Behandlung mit Vimsetinib bei Patienten mit vorbestehenden erhöhten Serumtransaminasen, erhöhtem Gesamtbilirubin oder erhöhtem direktem Bilirubin oder akuter Leber- oder Gallenwegserkrankung vermieden werden.

Die Leberfunktion der Patienten sollte vor Beginn der Behandlung mit *Vimsetinib*, einmal monatlich während der ersten zwei Monate und einmal alle drei Monate während des ersten Behandlungsjahres und danach nach klinischer Indikation überwacht werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Vimsetinib und Substraten von Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), von organischen Kationentransportern 2 (OCT2) sowie von P-gp (P-Glykoprotein) sollte vermieden werden. Falls eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sind gegebenenfalls erforderliche Dosisänderungen der Fachinformation des jeweiligen BCRP-, OCT2- bzw. P-gp-Substrats zu entnehmen.

Nebenwirkungen

Die Angaben zur Sicherheit von Vimsetinib basieren auf den gepoolten Daten von 184 Patienten mit TGCT, die im Rahmen von 2 klinischen Studien Vimsetinib in einer Dosis von 30 mg zweimal wöchentlich erhielten.

Die Nebenwirkungen sind nachfolgend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet, wobei die Häufigkeitsangaben wie folgt definiert sind: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen in abnehmender Reihenfolge nach ihrem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 1-13: Beobachtete Nebenwirkungen in den Studien MOTION und DCC-3014-01-001

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Neuropathie ¹
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Periorbitalödem ² , Tränensekretion verstärkt
	Häufig	Trockenes Auge, Sehen verschwommen
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Ausschlag ³ , Pruritus, trockene Haut
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Peripheres Ödem, Ermüdung, Gesichtsödem, generalisiertes Ödem
Untersuchungen⁴	Sehr häufig	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht ⁵ , Aspartataminotransferase erhöht, Cholesterin im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, Neutrophilenzahl erniedrigt, Alaninaminotransferase erhöht, alkalische Phosphatase erhöht

1) Neuropathie umfasst periphere Neuropathie, Parästhesie, Hypoästhesie, periphere sensorische Neuropathie.
 2) Periorbitalödem umfasst Augenödem, Augenlidödem, Schwellung des Augenlids, Periorbitalödem, Schwellung um die Augenhöhle.
 3) Ausschlag umfasst Ausschlag, erythematöser Hauthausschlag, makulöser Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, pruriginöser Ausschlag, Dermatitis akneiform, Erythem.
 4) Begriffe basieren auf Laborparametern.
 5) Die Häufigkeitsangabe für Kreatinphosphokinase im Blut erhöht basiert ausschließlich auf Labordaten aus Studie DCC-3014-01-001.