

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vimsetinib (ROMVIMZA®)

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis.....	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	17
4.2 Methodik	36
4.2.1 Fragestellung	36
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	38
4.2.3 Informationsbeschaffung	41
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	41
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	42
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	44
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	45
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	45
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	47
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	47
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	48
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	48
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	49
4.2.5.2.2.1 Mortalität	51
4.2.5.2.2.2 Morbidität.....	52
4.2.5.2.2.3 Sicherheit.....	63
4.2.5.2.3 Statistische Methodik	65
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	68
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	69
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	70
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	72
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	75
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	75
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	77
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	79
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	80
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	81
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	97
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	99
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT MOTION.....	100
4.3.1.3.1.1 Mortalität	103
4.3.1.3.1.2 Morbidität	105
4.3.1.3.1.3 Sicherheit.....	184
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	210
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	235
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	236
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	236
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	236
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	236
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	237
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	237
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	239
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...	239
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien	240
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	240
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	240
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	241
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	241
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	243
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	243
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen.....	243
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	243
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen	244
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	244
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	244
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	245
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	245
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	246
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	246
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	248
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	264
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	265
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	265
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	265

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	265
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	265
4.6 Referenzliste.....	267
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	271
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	275
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	278
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	279
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	282
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	304
Anhang 4-G : Ergänzende Analysen	325

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien für die Nutzenbewertung ...	19
Tabelle 4-2: Zusammenfassung des Behandlungseffektes von Vimseltinib (+ BSC) im Vergleich zu Placebo (+ BSC) für patientenrelevante Endpunkte zum Ende der randomisierten Phase der Studie MOTION (Woche 25)	31
Tabelle 4-3: Komponenten der für die Nutzenbewertung zugrundliegenden Fragestellung ...	37
Tabelle 4-4: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien für die Nutzenbewertung ...	38
Tabelle 4-5: Übersicht über patientenrelevante Endpunkte und deren Operationalisierungen	50
Tabelle 4-6: In der Studie MOTION verwendete Items des PROMIS-PF	53
Tabelle 4-7: Übersicht der einzelnen Faktoren des Gesamtansprechens gemäß RECIST v1.1	61
Tabelle 4-8: Übersicht der einzelnen Faktoren des Gesamtansprechens gemäß TVS	62
Tabelle 4-9: Schweregrad-Skala für UE, die nicht in der CTCAE-Skala aufgeführt sind.....	64
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – MOTION	82
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – MOTION	84
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – MOTION (ITT-Population)	84
Tabelle 4-18: Begleitmedikation in der randomisierten Studienphase (Safety-Population)....	92
Tabelle 4-19: Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation in der randomisierten Studienphase (Safety-Population)	95
Tabelle 4-20: Studiendauer in der ITT-Population in der Studie MOTION	97
Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Gesamtsterblichkeit.....	103

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtsterblichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Schmerzen gemessen mittels BPI	105
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schmerzen gemessen mittels BPI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-27: Rücklaufquoten (Patienten in Analyse) des BPI während der randomisierten Studienphase.....	107
Tabelle 4-28: Ergebnisse der Studie MOTION für die Veränderung der Skalenwerte der NRS für stärkste bzw. durchschnittliche Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase	109
Tabelle 4-29: Ergebnisse der Studie MOTION für das Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für stärkste bzw. durchschnittliche Schmerzen des BPI zu Woche 25	112
Tabelle 4-30: Langzeit-Daten für die Veränderung des Skalenwertes der NRS für stärkste bzw. durchschnittliche Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert.....	114
Tabelle 4-31: Langzeit-Daten für das Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für stärkste bzw. durchschnittliche Schmerzen des BPI	115
Tabelle 4-32: Operationalisierung der körperlichen Funktionsfähigkeit gemessen mittels PROMIS-PF	117
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für körperliche Funktionsfähigkeit gemessen mittels PROMIS-PF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-34: Rücklaufquoten (Patienten in Analyse) des PROMIS-PF während der randomisierten Studienphase.....	120
Tabelle 4-35: Ergebnisse der Studie MOTION für die Veränderung des PROMIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase	122
Tabelle 4-36: Ergebnisse der Studie MOTION für den Anteil Patienten mit einer Verbesserung des PROMIS-PF-Skalenwertes um mindestens 8,025 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25	124
Tabelle 4-37: Langzeit-Daten für die Veränderung des PROMIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert	125
Tabelle 4-38: Langzeit-Daten für den Anteil Patienten mit einer Verbesserung des PROMIS-PF-Skalenwertes um mindestens 8,025 Punkte gegenüber dem Ausgangswert....	126
Tabelle 4-39: Operationalisierung vom ROM	127
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ROM in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-41: Ergebnisse der Studie MOTION für die Veränderung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase.....	130
Tabelle 4-42: Ergebnisse der Studie MOTION für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks um mindestens 10 Prozentpunkte im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25	132

Tabelle 4-43: Langzeit-Daten für die Veränderung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert	133
Tabelle 4-44: Langzeit-Daten für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks um mindestens 10 Prozentpunkte im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert.....	134
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Steifigkeit gemessen mittels NRS für stärkste Steifigkeit	135
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Steifigkeit gemessen mittels NRS für stärkste Steifigkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Tabelle 4-47: Rücklaufquoten (Patienten in Analyse) der NRS für stärkste Steifigkeit während der randomisierten Studienphase.....	137
Tabelle 4-48: Ergebnisse der Studie MOTION für die Veränderung des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase.....	139
Tabelle 4-49: Ergebnisse der Studie MOTION für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25	141
Tabelle 4-50: Langzeit-Daten für die die Veränderung des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit gegenüber dem Ausgangswert.....	142
Tabelle 4-51: Langzeit-Daten für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert	143
Tabelle 4-52: Operationalisierung des Schweregrades der Erkrankung mittels PGIS.....	144
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Schweregrad der Erkrankung gemessen mittels PGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-54: Rücklaufquoten (Patienten in Analyse) des PGIS während der randomisierten Studienphase.....	146
Tabelle 4-55: Ergebnisse der Studie MOTION für die Veränderung der PGIS-Skalenwerte gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase	148
Tabelle 4-56: Ergebnisse der Studie MOTION für den Anteil der Patienten mit einer Senkung der PGIS-Skalenwerte um mindestens 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25.....	151
Tabelle 4-57: Langzeit-Daten für die Veränderung der PGIS-Skalenwerte gegenüber dem Ausgangswert	152
Tabelle 4-58: Langzeit-Daten für den Anteil der Patienten mit einer Senkung der PGIS-Skalenwerte um mindestens 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert	154
Tabelle 4-59: Operationalisierung der Veränderung des Gesundheitszustandes gemessen mittels PGIC	155
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des Gesundheitszustandes gemessen mittels PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156

Tabelle 4-61: Rücklaufquoten (Patienten in Analyse) des PGIC während der randomisierten Studienphase.....	158
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Studie MOTION für den Anteil der Patienten, die die PGIC-Fragen zu Woche 25 mit „wenig besser“, „viel besser“ oder „sehr viel besser“ beantwortet haben	159
Tabelle 4-63: Langzeit-Daten für den Anteil der Patienten, die die PGIC-Fragen mit „wenig besser“, „viel besser“ oder „sehr viel besser“ beantwortet haben	161
Tabelle 4-64: Operationalisierung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen mittels EQ-5D-5L VAS.....	162
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D-5L VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Tabelle 4-66: Rücklaufquoten (Patienten in Analyse) der EQ-5D-5L VAS während der randomisierten Studienphase.....	164
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Studie MOTION für die Veränderung des Skalenwertes der EQ-5D-5L VAS gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase	166
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Studie MOTION für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25	167
Tabelle 4-69: Langzeit-Daten für die Veränderung des Skalenwertes der EQ-5D-5L VAS gegenüber dem Ausgangswert	169
Tabelle 4-70: Langzeit-Daten für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.....	170
Tabelle 4-71: Operationalisierung des Tumoransprechens	171
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Studie MOTION für die ORR bestehend aus CR und PR gemäß RECIST v1.1, mRECIST und TVS zu Woche 25	174
Tabelle 4-74: Ergebnisse der Studie MOTION für die DOR gemäß RECIST v1.1, mRECIST und TVS basierend auf dem primären Datenschnitt vom 22.08.2023	176
Tabelle 4-75: Langzeit-Daten für die ORR bestehend aus CR und PR gemäß RECIST v1.1, mRECIST und TVS	180
Tabelle 4-76: Langzeit-Daten für die DOR gemäß RECIST v1.1, mRECIST und TVS basierend auf dem Datenschnitt vom 22.02.2025	182
Tabelle 4-77: Operationalisierung der Sicherheit	184
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Studie MOTION für die Gesamtraten der UEs, SUEs, UEs nach Schweregrad, Abbrüche der Studienmedikation sowie Todesfälle aufgrund von UEs in der randomisierten Studienphase	187

Tabelle 4-80: Langzeit-Daten für die Gesamtraten der UEs, SUEs, UEs nach Schweregrad, Abbrüche der Studienmedikation sowie Todesfälle aufgrund von UEs	189
Tabelle 4-81: Ergebnisse der Studie MOTION für UEs nach SOC und PT in der randomisierten Studienphase.....	192
Tabelle 4-82: Langzeit-Daten der Studie MOTION für UEs nach SOC und PT.....	196
Tabelle 4-83: Langzeit-Daten der Studie MOTION für SUEs nach SOC und PT	200
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Studie MOTION für schwere UEs nach SOC und PT in der randomisierten Studienphase.....	201
Tabelle 4-85: Langzeit-Ergebnisse der Studie MOTION für schwere UEs nach SOC und PT	202
Tabelle 4-86: Ergebnisse der Studie MOTION für Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT in der randomisierten Studienphase.....	204
Tabelle 4-87: Langzeit-Ergebnisse der Studie MOTION für Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UEs nach SOC und PT	206
Tabelle 4-88: Langzeit-Ergebnisse der Studie MOTION für Todesfälle aufgrund von UE nach SOC und PT	208
Tabelle 4-89 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Studie MOTION.....	212
Tabelle 4-90: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die randomisierte Phase der Studien MOTION	215
Tabelle 4-91: Subgruppenanalyse für die Veränderung der Skalenwerte der NRS für stärkste Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase – Subgruppenmerkmal: Lage des Tumors	220
Tabelle 4-92: Subgruppenanalyse für die Veränderung der Skalenwerte der NRS für durchschnittliche Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase – Subgruppenmerkmal: Lage des Tumors	221
Tabelle 4-93: Subgruppenanalyse für die Veränderung der Skalenwerte der NRS für durchschnittliche Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase – Subgruppenmerkmal: Erkrankung an großen versus kleinen Gelenken.....	222
Tabelle 4-94: Subgruppenanalyse für die Veränderung der Skalenwerte der NRS für durchschnittliche Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase – Subgruppenmerkmal: Erkrankung im Bereich des Knies....	223
Tabelle 4-95: Subgruppenanalyse für das Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für durchschnittliche Schmerzen des BPI zu Woche 25 – Subgruppenmerkmal: Standort in Europa	224
Tabelle 4-96: Subgruppenanalyse für die Veränderung des PROMIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase – Subgruppenmerkmal: Standort in den USA	225
Tabelle 4-97: Subgruppenanalyse für die Veränderung des PROMIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase – Subgruppenmerkmal: Vorherige Behandlung mit Imatinib/Nilotinib	226

Tabelle 4-98: Subgruppenanalyse für die Veränderung im aktiven ROM des betroffenen Gelenks im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase – Subgruppenmerkmal: Erkrankung an großen versus kleinen Gelenken.....	227
Tabelle 4-99: Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25 – Subgruppenmerkmal: Standort in den USA.....	228
Tabelle 4-100: Subgruppenanalyse für die Veränderung des PGIS-ROM-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase – Subgruppenmerkmal: Standort in den USA.....	229
Tabelle 4-101: Subgruppenanalyse für die Veränderung des PGIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase – Subgruppenmerkmal: Standort in den USA.....	230
Tabelle 4-102: Subgruppenanalyse für die Veränderung des PGIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase – Subgruppenmerkmal: Lage des Tumors	231
Tabelle 4-103: Subgruppenanalyse für die Veränderung des Skalenwertes der EQ-5D-5L VAS gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase – Subgruppenmerkmal: Erkrankung an großen versus kleinen Gelenken	232
Tabelle 4-104: Subgruppenanalyse für die Gesamtrate der schweren UEs während der randomisierten Studienphase – Subgruppenmerkmal: Vorherige Behandlung mit Imatinib/Nilotinib.....	233
Tabelle 4-105: Subgruppenanalyse für die Gesamtrate der UEs auf Ebene der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ während der randomisierten Studienphase – Subgruppenmerkmal: Vorherige Behandlung mit Imatinib/Nilotinib.....	234
Tabelle 4-106: Subgruppenanalyse für die Gesamtrate der UEs auf Ebene des PT „Gesichtsödem“ während der randomisierten Studienphase – Subgruppenmerkmal: Lage des Tumors	235
Tabelle 4-107: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	237
Tabelle 4-108: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	237
Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	238
Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	238
Tabelle 4-111: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	238
Tabelle 4-112: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	241
Tabelle 4-113: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	241
Tabelle 4-114: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	242

Tabelle 4-115: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	242
Tabelle 4-116: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	244
Tabelle 4-117: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	244
Tabelle 4-118: Zusammenfassung des Behandlungseffektes von Vismeltnib (+ BSC) im Vergleich zu Placebo (+ BSC) für patientenrelevante Endpunkte zum Ende der randomisierten Phase der Studie MOTION (Woche 25)	249
Tabelle 4-119: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	264
Tabelle 4-120 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT in MEDLINE	272
Tabelle 4-121 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT in EMBASE	273
Tabelle 4-122 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT in der Cochrane-Bibliothek.....	274
Tabelle 4-123 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT in clinicaltrials.gov ...	275
Tabelle 4-124 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT im EU Clinical Trials Register (EU-CTR)	275
Tabelle 4-125 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT mittels Clinical Trials in the European Union (CTIS).....	276
Tabelle 4-126 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT mittels der WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)	276
Tabelle 4-127 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken)	279
Tabelle 4-128 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MOTION	283
Tabelle 4-129 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MOTION	305

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Einfluss der Verbesserung des ROM auf die Funktionalität des Knies.....	56
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Abbildung 4-3: Studiendesign MOTION.....	90
Abbildung 4-4: Veränderung der Skalenwerte der NRS für stärkste bzw. durchschnittliche Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase.....	111
Abbildung 4-5: Veränderung des PROMIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase.....	123
Abbildung 4-6: Veränderung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase ...	131
Abbildung 4-7: Veränderung des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase	140
Abbildung 4-8: Veränderung der PGIS-Skalenwerte gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase.....	150
Abbildung 4-9: Veränderung des Skalenwertes der EQ-5D-5L VAS gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase.....	167
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für die DOR gemäß RECIST v1.1, mRECIST und TVS basierend auf dem primären Datenschnitt vom 22.08.2023	178
Abbildung 4-11: Patientenfluss der Studie MOTION gemäß dem Datenschnitt vom 22.02.2025	303

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALP	alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
BPI	Brief Pain Inventory
BPI-SF	BPI – Short Form
BSC	Best-Supportive-Care
CGIC	Clinican Global Impression of Change
CGIS	Clinican Global Impression of Severity
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	vollständiges Ansprechen (complete response)
CSF1	koloniestimulierender Faktor 1 (colony stimulating factor 1)
CSF1R	CSF1-Rezeptor
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Datenüberwachungsausschuss (data monitoring committee)
DOR	Dauer des Ansprechens (duration of response)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EOT	Ende der Behandlung (end of treatment)
EQ-5D-5L	EuroQoL Five-Dimension Five-Level
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General

Abkürzung	Bedeutung
GCP	Gute klinische Praxis (Good Clinical Practice)
GCT-TS	Riesenzelltumor der Sehnenscheide (giant-cell tumors of the tendon sheath)
HR	Hazard Ratio
ICF	Einverständniserklärung nach Aufklärung (informed consent form)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
INR	International Normalized Ratio
IRR	unabhängige radiologische Überprüfung (independent radiological review)
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention-to-treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LLN	untere Grenze der Norm (lower limit of normal)
LS	Least Squares
LSMD	Least Squared Mean Difference
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	minimale bedeutsame Differenz (minimum important difference)
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
mRECIST	modifizierter RECIST
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N/A	Nicht anwendbar
NASH	nichtalkoholische Steatohepatitis
n.b.	nicht berechnet
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NRS	numerische Bewertungsskala (numeric rating scale)
OCT2	organischen Kationentransporters 2 (organic cation transporter)
OR	Odds Ratio
ORR	objektive Ansprechraten (objective response rate)
PD	progrediente Erkrankung (progressive disease)

Abkürzung	Bedeutung
PF	körperliche Funktionsfähigkeit (physical function)
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PP	Per-protocol
PR	partielles Ansprechen (partial response)
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PROMIS-PF	PROMIS – Physical Function
PT	Preferred Term nach MedDRA
PVNS	pigmentierte villonoduläre Synovialitis
QTc	frequenzkorrigierte QT-Zeit
QTcF	QT-Zeit, korrigiert mit der Fridericia-Formel
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ROM	Bewegungsumfang (range of motion)
RR	Risk Ratio
SAP	statistischer Analyseplan
SD	stabile Erkrankung (stable disease)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte mittlere Differenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes UE
TDS	Gewebeschadens-Score (Tissue Damage Score)
TGCT	tenosynovialer Riesenzelltumor (Tenosynovial Giant Cell Tumour)
TOPP	TGCT Observational Platform Project

Abkürzung	Bedeutung
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TVS	Tumor-Volumen-Score
UE	unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
ULN	obere Grenze der Norm (upper limit of normal)
US	Vereinigte Staaten (United States)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche
v1.1	Version 1.1
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Ziel dieser frühen Nutzenbewertung ist die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vimseltinib (ROMVIMZA®) bei der 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, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit im Rahmen von randomisierten, kontrollierten Studien (randomized controlled trial, RCT).

Vimseltinib erhielt am 17.09.2025 die Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet durch die Europäische Kommission [1]. Die im Dezember 2019 erteilte Orphan Designation für Vimseltinib in der genannten Indikation (EU/3/19/2227) wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) am 25.07.2025 bestätigt [2]. Durch die Zulassung als Orphan Drug gilt der Zusatznutzen gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V und Kapitel 5 § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) als belegt. Infolgedessen müssen in der frühen Nutzenbewertung keine Nachweise über einen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) erbracht werden. Allein das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Patientenpopulation, für die ein therapeutischer Zusatznutzen besteht, zu belegen [3, 4]. Zum Zweck der Quantifizierung des Zusatznutzens wird dabei im vorliegenden Dossier ein Vergleich von Vimseltinib und Best-Supportive-Care (BSC) angestrebt. BSC stellt dabei die vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 8 AM-NutzenV festgelegte zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet dar [5].

Datenquellen

Basis der vorliegenden Nutzenbewertung ist die interventionelle, doppelblinde, placebokontrollierte, pivotale Phase-3-Studie MOTION. Diese wurde mittels einer systematischen Literaturrecherche sowie einer Recherche in den relevanten Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert.

Ziel der Studie MOTION ist die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Vimseltinib (+ BSC) im Vergleich zu Placebo (+ BSC) bei erwachsenen Patienten¹ mit symptomatischen TGCT, bei denen chirurgische Optionen ausgeschöpft sind oder zu einer inakzeptablen Morbidität oder Behinderung führen würden. In einer anschließenden einarmigen Studienphase

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.

erfolgt eine zusätzliche Betrachtung der längerfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Vimsetinib (+ BSC).

In der Studie wurden insgesamt 123 Studienteilnehmer im Verhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme Vimsetinib in einer Dosis von 30 mg 2 x wöchentlich (n = 83) oder Placebo (n = 40) randomisiert. Teil 1 der Studie umfasst einen 24-wöchigen randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Behandlungszeitraum (kurz: randomisierte Studienphase), an welchen sich in Teil 2 der Studie ein einarmiger offener Behandlungszeitraum (kurz: einarmige Studienphase) anschließt. Die Patienten wurden so lange behandelt, bis diese eine progrediente Erkrankung entwickelten, sich eine nicht tolerable Toxizität einstellte oder die Einverständniserklärung zurückgezogen wurde. Innerhalb von 7 Tagen nach der Entscheidung, das Studienmedikament abzusetzen, fand eine End-of-Treatment-Visite statt. 30 Tage (\pm 5 Tage) nach der letzten Dosis des Studienmedikaments erfolgte eine Sicherheits-Follow-up-Visite.

Während der gesamten Studie fand eine adäquate Umsetzung von BSC statt. Alle Begleiterkrankungen wurden vom Prüfarzt gemäß den aktuellen medizinischen Standards behandelt. Darüber hinaus erhielten die Studienteilnehmer Medikamente zur Linderung von Symptomen. Somit wurde den Studienteilnehmern die bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen sowie zur daraus resultierenden Verbesserung der Lebensqualität bereitgestellt.

Nähere Angaben zur Methodik der Studie MOTION sind in Abschnitt 4.2 sowie in Anhang 4-E dokumentiert.

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wurden für die Auswertung der randomisierten Studienphase die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 23. August 2023 verwendet. Entsprechend den Vorgaben des G-BA wurden dabei neben den prä-spezifizierten Analysen zusätzlich *post hoc* definierte Auswertungen vorgenommen. Zur ergänzenden Betrachtung der anschließenden einarmigen Studienphase wurde der aktuelle verfügbare Datenschnitt vom 22. Februar 2025 herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die zur Auswahl der für die Nutzenbewertung relevanten Studien angewandten Ein- und Ausschlusskriterien sind nachfolgend in Tabelle 4-1 sowie in Abschnitt 4.2.2 dargestellt.

Tabelle 4-1: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien für die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1 Patienten-population	E1 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.	A1 Patientenpopulation nicht wie definiert	Zur Bewertung des Zusatznutzens von Vimseltinib sind ausschließlich Studien heranzuziehen, deren Patientenpopulation dem zugelassenen Anwendungsgebiet entspricht.
2 Intervention	E2 Eine 2 x wöchentliche orale Gabe von Vimseltinib in einer Dosierung von je 30 mg pro Gabe	A2 Intervention nicht wie definiert	Es sind nur Studien einzuschließen, in denen Vimseltinib entsprechend den Angaben der Fachinformation angewendet und dosiert wurde [1].
3 Vergleichs-therapie	E3 BSC	A3 Vergleichstherapie nicht wie definiert	In die Nutzenbewertung sollen ausschließlich Studien eingeschlossen werden, in denen der Komparator der in Modul 3 (Abschnitt 3.1.1) benannten zVT entspricht und gemäß den Angaben in der jeweiligen Fachinformation angewendet und dosiert wurde.
4 Endpunkte	E4 Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit	A4 Keine Erhebung von patientenrelevanten Endpunkten	Es sind ausschließlich Studien heranzuziehen, in denen mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder Sicherheit erfasst wurde.

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
5 Studientyp	E5 RCT	A5 Es handelt sich nicht um eine RCT.	Für die Bewertung des Zusatznutzens ist die bestverfügbare klinische Evidenz heranzuziehen. Somit sollten, falls vorliegend, ausschließlich RCTs in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden.
6 Behandlungsdauer	E6 ≥ 24 Wochen	A6 < 24 Wochen	Bei der betrachteten Indikation handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Um vor diesem Hintergrund relevante Behandlungseffekte nachweisen zu können, sollten für die Nutzenbewertung nur Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt werden.
7 Ergebnis-darstellung	E7 Studienbericht, Vollpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern; Publikation in Deutsch oder Englisch	A7 Andere Publikationstypen, wie beispielsweise Reviews, Comments, Kongressabstracts bzw. keine Ergebnisse verfügbar; Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	Entsprechend den Angaben der VerfO des G-BA sollten ausschließlich Publikationen eingeschlossen werden, welche die Kriterien des CONSORT-Statements mehrheitlich erfüllen [3].

BSC: Best-Supportive-Care; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); TGCT: tenosynoviale Riesenzelltumore (Tenosynovial Giant Cell Tumours); VerfO: Verfahrensordnung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die interventionelle, doppelblinde, placebokontrollierte, pivotale Phase-3-Studie MOTION herangezogen. Gemäß § 5 Abs. 6 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) entspricht diese der Evidenzstufe Ib [6]. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist dabei insgesamt niedrig, da es sich bei der Studie MOTION um eine randomisierte Studie mit adäquater Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie verdeckter Gruppeneinteilung handelt. Während der randomisierten Studienphase besteht eine Verblindung von Patienten und behandelnden Personen. Zudem finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung oder sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Eine Bewertung

der Studie MOTION nach den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements ist in Anhang 4-E dargestellt.

Darüber hinaus wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse separat für jeden nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt beschrieben. Hierzu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch aus dem Studienprotokoll sowie -bericht extrahiert und bewertet (vgl. Anhang 4-F). Die Methodik orientierte sich hierbei an den methodischen Empfehlungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sowie der VerfO des G-BA [3, 7].

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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 Folgenden 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 als zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet festgelegt [5]. Folglich bietet die Studie MOTION vergleichende Daten von Vimsetinib und der vom G-BA festgelegten zVT.

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

Ergebnisse der Nutzenkategorie Mortalität

Da es sich bei einem 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 [8-10]. 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 [9, 11, 12]. 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 [13]. 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 [11, 13-15]. 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 [13]. Folglich stellt die Reduktion der Schmerzintensität eines der wichtigsten Therapieziele bei der Behandlung von TGCT dar [16].

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 4-2 sowie Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1).

Ebenfalls konnte anhand der ergänzend dargestellten Langzeit-Daten der anschließenden einarmigen Studienphase eine stabile und nachhaltige Schmerzreduktion bestätigt werden (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1).

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 beispielsweise 73,9 % der Patienten von Einschränkungen bei Haushaltaufgaben, 77,1 % von einer eingeschränkten Fähigkeit zum Treppensteigen und 63,3 % von Schwierigkeiten beim Gehen [13]. Da TGCT überwiegend eine junge und arbeitende Population 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 [9, 13]. Somit stellt die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit eines der zentralen Ziele der Behandlung von TGCT dar [10, 17]. 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 Vimsetinib. In der Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert ergibt sich ein **signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vimsetinib** (vgl. Tabelle 4-2 sowie Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2). 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 (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2).

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 [9]. 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 [9, 11, 12, 18]. 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 [19, 20]. 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 [9, 13]. 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 [21]. Dabei wurde der aktive ROM bestimmt, welcher die alltägliche Funktionsfähigkeit des Gelenks widerspiegelt. In der randomisierten Studienphase zeigten sich sowohl bei der Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert als auch bei der Responderanalyse **signifikante Behandlungsvorteile für Vimseltinib** (vgl. Tabelle 4-2 sowie Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3).

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 Vimseltinib-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 Vimseltinib-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 Vimseltinib 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 (vgl. Abbildung 4-1).

Des Weiteren liefern die ergänzend dargestellten Langzeit-Daten der anschließenden einarmigen Studienphase starke Hinweise auf eine langfristig anhaltende Verbesserung des ROM (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3).

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 Vimseltinib-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 [8, 22, 23]. Die Steifigkeit tritt häufig zusammen mit Schmerzen und einer eingeschränkten Beweglichkeit auf und ist ein zentrales Merkmal der Erkrankung [13, 22, 23]. 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 [8, 13, 24]. Mit einem medianen Diagnosealter der Erkrankung zwischen 33 und 47 Jahren trifft die Gelenksteife die Patienten in ihren aktivsten Lebensjahren und wirkt sich dabei besonders gravierend aus [9, 11, 12]. Sie erschwert nicht nur die Ausübung körperlichfordernder 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 [9, 13, 14]. 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 Vimseltinib** (vgl. Tabelle 4-2 sowie Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4).

Darüber hinaus bieten die im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellten Langzeit-Daten der anschließenden einarmigen Studienphase Hinweise auf eine stabile und nachhaltige Reduktion der Steifheit der betroffenen Gelenke (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4).

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 Vimseltinib-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 4-2). 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 4-2 sowie Abschnitt 4.3.1.3.1.2.5).

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 (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.2.5).

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 4-2 sowie Abschnitt 4.3.1.3.1.2.6).

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 (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.2.6).

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 4-2 sowie Abschnitt 4.3.1.3.1.2.7).

Darüber hinaus bieten die im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellten Langzeit-Daten der anschließenden einarmigen Studienphase starke Hinweise auf eine fortlauende Wirksamkeit von Vimsetinib im Hinblick auf eine nachhaltige Verbesserung des Gesundheitszustandes (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.2.7).

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 partiellellem 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 [10]. 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 Vimseltinib**. Etwa 40 % der Vimseltinib-behandelten Patienten wiesen zu Woche 25 eine Reduktion der Tumorlänge um mindestens 30 % auf und etwa 67 % der Vimseltinib-behandelten Patienten erreichten eine Reduktion des Tumorvolumens um mindestens 50 % (vgl. Tabelle 4-2 sowie Abschnitt 4.3.1.3.1.2.8).

Darüber hinaus bestätigen die erhobenen Langzeit-Daten der anschließenden einarmigen Studienphase nicht nur die langfristig stabile Wirksamkeit von Vimseltinib 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 (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.2.8).

Ebenso bestätigen die Ergebnisse zur DOR die Persistenz des therapeutischen Effektes von Vimseltinib 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 Vimseltinib im vorliegenden Anwendungsgebiet (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.2.8).

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, vom Sponsor benannte 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 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 Vimseltinib 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 Vimseltinib** vor, wobei der Großteil der erhobenen UEs dennoch nur leicht bis mäßig ausgeprägt war (vgl. Tabelle 4-2 und Abschnitt 4.3.1.3.1.3). Bei dem hier vorliegenden Vergleich eines innovativen Arzneimittels mit belegbarem Wirkmechanismus mit Placebo ist ein gewisser Sicherheitsnachteil für Vimseltinib hervorgerufen durch die Behandlung plausibel und erwartbar. Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.4 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 Vimseltinib 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 (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.3). 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 Vimseltinib. 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.

Tabelle 4-2: 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
	PGIS-Domäne: PF (PGIS-PF)	RR [95-%-KI]: 2,100 [1,086; 4,060] p = 0,0275
Veränderung des Gesundheitszustandes gemessen mittels PGIC		
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
Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D-5L VAS		
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
Tumoransprechen (ergänzende Darstellung)		
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

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

Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen liefern keine eindeutigen Hinweise auf die Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppenmerkmale Geschlecht, Alter, Standort in den USA bzw. Europa, Subtyp der Erkrankung, Lage des Tumors, Erkrankung an großen versus kleinen Gelenken, Erkrankung im Bereich des Knies, frühere Operationen und vorherige Behandlung mit Imatinib/Nilotinib. Folglich sind alle Patienten im Anwendungsgebiet für eine Behandlung mit Vimsetinib geeignet, unabhängig von den oben genannten Merkmalen.

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 [1]. Als potenter und selektiver Switch-Control-Kinase-Inhibitor des 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 Vimsetinib nachgewiesen werden. Die Langzeit-Daten der anschließenden einarmigen Studienphase bestätigen nicht nur die langfristig stabile Wirksamkeit von Vimsetinib 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**.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Vimsetlinib (ROMVIMZA[®]) ist seit dem 17.09.2025 von der Europäischen Kommission zur Behandlung erwachsener 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, zugelassen [1]. Die im Dezember 2019 erteilte Orphan Designation für Vimsetlinib in der genannten Indikation (EU/3/19/2227) wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch das COMP am 25.07.2025 bestätigt [2]. Der Zusatznutzen von Vimsetlinib gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V und Kapitel 5 § 12 VerfO des G-BA durch die Zulassung als Orphan Drug als belegt. Infolgedessen müssen in der frühen Nutzenbewertung keine Nachweise über einen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen gegenüber einer zVT erbracht werden. Allein das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Patientenpopulation, für die ein therapeutischer Zusatznutzen besteht, zu belegen [3, 4].

Im Folgenden werden die einzelnen Komponenten der für die vorliegende Nutzenbewertung zugrundeliegenden Fragestellung erläutert:

Tabelle 4-3: Komponenten der für die Nutzenbewertung zugrundliegenden Fragestellung

Komponente	Erläuterung im Kontext der vorliegenden Nutzenbewertung
Patientenpopulation	Das zugelassene Anwendungsgebiet von Vimseltinib umfasst 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 [1].
Intervention	Die zu untersuchende Intervention ist entsprechend der Angaben der Fachinformation eine 2 x wöchentliche orale Gabe von je 30 mg Vimseltinib (ROMVIMZA®). Die Gabe sollte im Abstand von mindestens 3 Tagen mit oder ohne Nahrung erfolgen[1].
zVT	Derzeit ist im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Standardtherapie etabliert. Infolgedessen wird BSC als zVT betrachtet. Diese zVT wurde vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer: 2024-B-015) bestimmt (vgl. hierzu Modul 3, Abschnitt 3.1.2).
Endpunkte	Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vimseltinib sollten patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden. In der Kategorie Morbidität sind in der vorliegenden Indikation insbesondere Funktionseinschränkungen (Knochen- und Gelenkschäden), weitere Lokalsymptome abhängig von der Lokalisation des Tumors / der Metastase, Fatigue und Schmerzen zu berücksichtigen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität sollte möglichst sowohl mittels eines generischen Fragebogens als auch mittels eines krankheitsspezifischen Fragebogens untersucht werden. In der Kategorie Sicherheit sind UEs, schwere UEs und SUEs, Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UEs sowie Todesfälle aufgrund von UEs für die Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen [5].
Studientyp	RCT stellen die bestmögliche Evidenzgrundlage für die Nutzenbewertung eines Arzneimittels dar. Infolgedessen werden, sofern vorhanden, ausschließlich RCT für die Nutzenbewertung von Vimseltinib berücksichtigt.

BSC: Best-Supportive-Care; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SUE: schwerwiegendes UE; TGCT: tenosynoviale Riesenzelltumore (Tenosynovial Giant Cell Tumours); UE: unerwünschtes Ereignis; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die vorliegende Nutzenbewertung lautet die Fragestellung somit zusammenfassend:

Welchen Zusatznutzen hat Vimseltinib (ROMVIMZA®) im Vergleich zu BSC bei der Behandlung erwachsener 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, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit im Rahmen von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien?

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Für die systematische Auswahl von Studien für die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 genannten Fragestellung wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien für die Population, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp sowie die Studiendauer definiert und in Tabelle 4-4 dargestellt.

Tabelle 4-4: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien für die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1 Patienten-population	E1 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.	A1 Patientenpopulation nicht wie definiert	Zur Bewertung des Zusatznutzens von Vimseltinib sind ausschließlich Studien heranzuziehen, deren Patientenpopulation dem zugelassenen Anwendungsgebiet entspricht.
2 Intervention	E2 Eine 2 x wöchentliche orale Gabe von Vimseltinib in einer Dosierung von je 30 mg pro Gabe	A2 Intervention nicht wie definiert	Es sind nur Studien einzuschließen, in denen Vimseltinib entsprechend den Angaben der Fachinformation angewendet und dosiert wurde [1].

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
3 Vergleichstherapie	E3 BSC	A3 Vergleichstherapie nicht wie definiert	In die Nutzenbewertung sollen ausschließlich Studien eingeschlossen werden, in denen der Komparator der in Modul 3 (Abschnitt 3.1.1) benannten zVT entspricht und gemäß den Angaben in der jeweiligen Fachinformation angewendet und dosiert wurde.
4 Endpunkte	E4 Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit	A4 Keine Erhebung von patientenrelevanten Endpunkten	Es sind ausschließlich Studien heranzuziehen, in denen mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder Sicherheit erfasst wurde.
5 Studientyp	E5 RCT	A5 Es handelt sich nicht um eine RCT.	Für die Bewertung des Zusatznutzens ist die bestverfügbare klinische Evidenz heranzuziehen. Somit sollten, falls vorliegend, ausschließlich RCTs in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden.
6 Behandlungsdauer	E6 ≥ 24 Wochen	A6 < 24 Wochen	Bei der betrachteten Indikation handelt es sich um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf. Um vor diesem Hintergrund relevante Behandlungseffekte nachweisen zu können, sollten für die Nutzenbewertung nur Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt werden.
7 Ergebnisdarstellung	E7 Studienbericht, Vollpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern; Publikation in Deutsch oder	A7 Andere Publikationstypen, wie beispielsweise Reviews, Comments, Kongressabstracts bzw. keine Ergebnisse	Entsprechend den Angaben der VerFO des G-BA sollten ausschließlich Publikationen eingeschlossen werden, welche die Kriterien des

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
	Englisch	verfügbar; Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	CONSORT-Statements mehrheitlich erfüllen [3].

BSC: Best-Supportive-Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); TGCT: tenosynoviale Riesenzelltumore (Tenosynovial Giant Cell Tumours); VerfO: Verfahrensordnung

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte

kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

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

Für die Identifizierung relevanter Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Vimsetinib wurde am 01.09.2025 eine bibliografische Literaturrecherche gemäß der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung und den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. In diesem Zusammenhang wurden die Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie die Cochrane-Bibliothek jeweils separat auf der Suchoberfläche Ovid durchsucht. Die Suchstrategie wurde jeweils an die durchsuchte Datenbank adaptiert und in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/ärzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/

Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vimelitinib wurde am 01.09.2025 gemäß der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung und den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS, <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>) sowie dem International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der WHO durchgeführt. Die Suche wurde einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister / die jeweilige Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Für die Suche wurde der Wirkstoffname sowie entsprechende Synonyme verwendet, wobei die Suchstrategie für das jeweilige Studienregister angepasst und in Anhang 4-B dokumentiert wurde. Die ausgeschlossenen Studien sowie die entsprechenden Ausschlussgründe wurden in Anhang 4-D dokumentiert.

Um die Vollständigkeit der Ergebnisdarstellung der identifizierten relevanten Studien sicherzustellen, wurde im Clinical Data Search Portal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie im Arzneimittelinformationssystem AMIce (ehemals AMIS) zusätzlich nach ergänzenden Einträgen mit Ergebnisberichten zu den mittels bibliografischer Literaturrecherche und Recherche in Studienregistern identifizierten relevanten Studien gesucht. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie erfolgte in diesem Fall nicht.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen². Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Internetseite des G-BA wurde am 01.09.2025 durchsucht, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen der relevanten Studien in die Bewertung einfließen. Zur Identifizierung aller möglichen relevanten Treffer wurde hierzu auf der Internetseite des G-BA neben dem Wirkstoff auch nach dem Anwendungsgebiet von Vimsetlinib gesucht. Dafür wurde über die Suchmaske nach den Begriffen „Vimsetlinib“, „Romvimza“, „TGCT“, „tenosynovialer Riesenstellumor“, „PVNS“ und „pigmentierte villonuduläre Synovitis“ gesucht. Es wurde zudem nach Einträgen zu Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

² Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staek K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die Auswahl relevanter Studien aus den Ergebnissen der bibliographischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern erfolgte in mehreren Schritten. Die Selektion wurde unabhängig von 2 Personen durchgeführt, wobei im Fall einer abweichenden Beurteilung der Relevanz eines Treffers, eine Diskussion bis zur Konsensfindung stattfand.

Zur Auswahl relevanter Treffer wurden folgende Schritte durchgeführt: Nach dem Ausschluss von Dubletten wurden die in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Treffer angewendet. Zunächst wurden die Titel und Abstracts der Treffer gesichtet. Eindeutig irrelevante Treffer wurden direkt ausgeschlossen. Anschließend wurden die Volltexte der verbliebenen Treffer anhand der definierten Kriterien überprüft. Eine Liste der ausgeschlossenen Volltexte findet sich in Anhang 4-C.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunktterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

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

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

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

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

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier dargestellten Studie MOTION wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse zunächst auf Studienebene (endpunktübergreifend) sowie im Anschluss separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Für die Bewertung auf Studienebenen wurden folgende endpunktübergreifende Aspekte berücksichtigt und auf Grundlage des Studienberichtes sowie des Studienprotokolls extrahiert und bewertet:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz,
- Verdeckung der Gruppenzuteilung,
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen,
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung und
- sonstige Aspekte.

Im Anschluss an die Bewertung erfolgte die Einstufung des Verzerrungspotenzials in die Kategorie „niedrig“ oder „hoch“. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt hierbei vor, wenn sich bei der Behebung von ggf. verzerrenden Aspekten die Ergebnisse nicht in ihrer Grundaussage verändern würden, d. h. die Ergebnisse nicht relevant verzerrt sind.

Auf Endpunktebene wurden folgende Verzerrungsaspekte auf Grundlage des Studienberichtes extrahiert und bewertet:

- Verblindung des Endpunktterhebers,
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips,
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung und
- sonstige Aspekte.

Auch im Falle der einzelnen Endpunkte erfolgte jeweils eine Bewertung des Verzerrungspotenzials und eine Einstufung in die Kategorien „niedrig“ oder „hoch“.

Die Vorgehensweise richtet sich zudem nach den Vorgaben und Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F und sind dort auch entsprechend im Bewertungsbogen dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die randomisierte kontrollierte Studie MOTION konnte als relevant für die Nutzenbewertung identifiziert werden. Die Darstellung des Designs und der Methodik der Studie MOTION erfolgt im Abschnitt 4.3.1 im entsprechenden Unterabschnitt 4.3.1.2. Zudem ist eine Bewertung

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

⁴ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁵ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

der Studie MOTION nach den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14) in Anhang 4-E dargestellt. Die Inhalte des CONSORT-Statements umfassen Angaben zur Methodik (Studienhypothesen, Ein- und Ausschlusskriterien, Interventionen, Endpunkte, Gruppenzuteilung, Verblindung und statistische Methodik) sowie zum Patientenfluss in Form eines CONSORT-Flow-Charts.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika der bewertungsrelevanten Studie MOTION wurden anhand folgender Merkmale beschrieben:

Demographische Charakteristika

- Alter (Jahre)
- Alterskategorie (≥ 18 Jahre bis < 50 Jahre; ≥ 50 Jahre bis < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre; ≥ 75 Jahre bis < 85 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Abstammung (asiatisch; schwarz oder afroamerikanisch; weiß)

- Ethnizität (hispanoamerikanisch oder lateinamerikanisch; nicht hispanoamerikanisch oder lateinamerikanisch)
- Body-Mass-Index (BMI, kg/m²)
- Lage des Tumors (untere Gliedmaßen; alle anderen Gliedmaßen)
- Region (USA; Rest der Welt)

Erkrankungsspezifische Charakteristika

- Zeit von der ursprünglichen Diagnose bis zum Datum der ersten Dosis der Studienmedikation (Jahre), berechnet als:

$$\frac{\text{Datum der ersten Dosis der Studienmedikation} - \text{Datum der ursprünglichen histopathologischen Diagnose}}{365,25}$$

- Subtyp der Erkrankung (nodulär/lokalisiert; diffus)
- Primär betroffenes Gelenk (Knie; Knöchel; Hüfte; Fuß; Handgelenk; Hand; Schulter; Ellenbogen)

Vorausgegangene Behandlung des TGCT

- Jegliche vorherige Operation
- Jegliche vorherige Strahlentherapie
- Jegliche systemische Therapie
 - Imatinib
 - Nilotinib
 - Andere
- Bestes Ansprechen auf die letzte Therapie
- Grund für den Abbruch der letzten Therapie

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Im Folgenden werden die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte beschrieben.

Gemäß AM-NutzenV § 2 Absatz 3 Satz 1 wird eine Verlängerung des Überlebens, eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verbesserung der Lebensqualität oder eine Verringerung von Nebenwirkungen als patientenrelevanter therapeutischer Effekt eingestuft [6].

Die in der nutzenbewertungsrelevanten Studie MOTION erhobenen und entsprechend der oben aufgeführten Definition patientenrelevanten Endpunkte werden in Tabelle 4-5 gelistet. Details zur Operationalisierung sowie die Ergebnisse der genannten patientenrelevanten Endpunkte werden in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.

Tabelle 4-5: Übersicht über patientenrelevante Endpunkte und deren Operationalisierungen

Endpunkt	Operationalisierung
Mortalität	
Gesamtsterblichkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst.
Morbidität	
Schmerzen	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Skalenwerte der NRS für stärkste Schmerzen / durchschnittliche Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert • Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für stärkste Schmerzen / durchschnittliche Schmerzen des BPI, ohne eine Zunahme des Gebrauchs narkotischer Analgetika um 30 % oder mehr • Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für stärkste Schmerzen / durchschnittliche Schmerzen des BPI, unabhängig vom Gebrauch narkotischer Analgetika
Körperliche Funktionsfähigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • PROMIS-PF <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung des PROMIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert ○ Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PROMIS PF-Skalenwertes um mindestens 8,025 Punkte gegenüber dem Ausgangswert
ROM	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks um mindestens 10 Prozentpunkte im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert
Steifigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • NRS für stärkste Steifigkeit <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung der Skalenwerte der NRS für stärkste Steifigkeit gegenüber dem Ausgangswert ○ Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit um mindestens 2 Punkte
Schweregrad der Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> • PGIS <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung der PGIS-Skalenwerte gegenüber dem Ausgangswert ○ Anteil der Patienten mit einer Senkung der PGIS-Skalenwerte um mindestens 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert

Endpunkt	Operationalisierung
Veränderung des Gesundheitszustandes	<ul style="list-style-type: none"> PGIC <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten, die die PGIC-Fragen mit „wenig besser“, „viel besser“ oder „sehr viel besser“ beantwortet haben
Allgemeiner Gesundheitszustand	<ul style="list-style-type: none"> EQ-5D-5L VAS <ul style="list-style-type: none"> Veränderung des Skalenwertes der EQ-5D-5L VAS gegenüber dem Ausgangswert Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert
Tumoransprechen ¹	<ul style="list-style-type: none"> ORR gemäß RECIST v1.1 / mRECIST / TVS CR gemäß RECIST v1.1 / mRECIST / TVS PR gemäß RECIST v1.1 / mRECIST / TVS DOT gemäß RECIST v1.1 / mRECIST / TVS bei Patienten mit ORR
Sicherheit	
UEs	<ul style="list-style-type: none"> Gesamtraten jeglicher UEs, schwerer UEs, SUEs, der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE und der Todesfälle aufgrund von UEs Differenzierung nach SOC und PT gemäß MedDRA: UEs, schwere UEs, SUEs und Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE
1) Im Hinblick auf die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgte eine ergänzende Darstellung der Endpunkte Tumoransprechen.	
BPI: Brief Pain Inventory; CR: vollständiges Ansprechen (complete response); DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response); EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension Five-Level; mRECIST: modifizierter RECIST; NRS: numerische Bewertungsskala (numeric rating scale); ORR: objective Ansprechrate (objective response rate); PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PR: partielles Ansprechen (partial response); PROMIS-PF: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System – Physical Function; PT: Preferred Term; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ROM: Bewegungsumfang (range of motion); SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes UE; TVS: Tumor-Volumen-Score; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Gesamtsterblichkeit

Patientenrelevanz

Beim TGCT handelt es sich, mit Ausnahme des äußerst seltenen metastasierenden Typs, um keine tödliche Erkrankung. Da die Behandlung folglich nicht darauf abzielt, die Mortalität zu beeinflussen, war die Studie MOTION ebenfalls nicht darauf ausgerichtet, Mortalität als gesonderte Zielgröße zu untersuchen. Dennoch ist das Überleben bzw. eine mögliche Verlängerung des Überlebens gemäß Kapitel 5 § 3 Absatz 1 der VerfO des G-BA grundsätzlich als patientenrelevant einzustufen.

Operationalisierung

In der Studie MOTION wurde die Sterblichkeit im Rahmen der Sicherheitserhebung dokumentiert.

4.2.5.2.2.2 Morbidität

Schmerzen gemessen mittels BPI

Operationalisierung und Validität

Die Kurzform des Fragebogens BPI (Brief Pain Inventory – Short Form, BPI-SF) ist ein validiertes Instrument zur Erhebung von Ausmaß und Auswirkung von Schmerzen [25]. Es handelt sich dabei um einen neunteiligen Fragebogen, der die Schwere und die Auswirkungen von Schmerzen in mehreren Dimensionen bewertet. In der Studie MOTION werden 2 dieser Fragen („stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ und „durchschnittlicher Schmerz“) als einzelne Items erhoben. Beide Items verfügen über eine hohe Test-Retest-Reliabilität und erfüllen die Anforderungen an Inhalts- und Konstruktvalidität [25, 26]. Bei beiden Items bewerten die Patienten ihre Schmerzen auf einer NRS von 0 bis 10, wobei 0 für „keine Schmerzen“ und 10 für „unvorstellbar starke Schmerzen“ steht.

Die NRS für stärkste bzw. durchschnittliche Schmerzen wurde ab Baseline zu jedem Behandlungszyklus bis zum Ende der Behandlung erhoben. Somit erfolgte die Erhebung über die randomisierte Studienphase hinaus, um eine Bewertung der langfristigen Wirksamkeit von Vimsetinib zu ermöglichen.

Im vorliegenden Dossier wurden zur Beurteilung der Schmerzen folgende Analysen durchgeführt:

- Veränderung der Skalenwerte der NRS für stärkste Schmerzen / durchschnittliche Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert
- Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für stärkste Schmerzen / durchschnittliche Schmerzen des BPI, ohne eine Zunahme des Gebrauchs narkotischer Analgetika um 30 % oder mehr
- Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für stärkste Schmerzen / durchschnittliche Schmerzen des BPI, unabhängig vom Gebrauch narkotischer Analgetika

Die Betrachtung des Ansprechens mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für stärkste Schmerzen / durchschnittliche Schmerzen des BPI, ohne eine Zunahme des Gebrauchs narkotischer Analgetika um 30 % oder mehr, war gemäß statistischem Analyseplan (SAP) der Studie MOTION präspezifiziert. Zudem erfolgt im Rahmen der Nutzenbewertung eine zusätzliche Betrachtung des Ansprechens im mittleren Wert der NRS des BPI unabhängig vom Gebrauch narkotischer Analgetika.

Patientenrelevanz

Schmerz ist eines der prägenden Symptome von TGCT. Gemäß 5. Kapitel §3 der VerfO des G-BA ist eine Reduktion der Schmerzintensität als eine Verbesserung des Gesundheitszustands einzuordnen und stellt somit einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt dar. Die berichteten Schmerzen werden direkt von der betroffenen Person wahrgenommen und sind

somit als patientenrelevant einzustufen. Die Patientenrelevanz der Vermeidung, Verringerung oder spätere Verschlechterung von Schmerzen wurden ebenfalls im Rahmen der G-BA-Beratung (Beratungsanforderung 2024-B-015) bestätigt [5].

Körperliche Funktionsfähigkeit gemessen mittels PROMIS-PF

Operationalisierung und Validität

Das in den USA vom National Institute of Health entwickelte Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) ist ein standardisiertes System zur Messung von patientenberichteten Gesundheitsergebnissen, wobei verschiedene Gesundheitsdomänen erfasst werden. Im Rahmen der Studie MOTION wurde die körperliche Funktionsfähigkeit anhand von 15 Fragen aus der standardisierten PROMIS-Physical Function (PROMIS-PF)-Itembank bewertet. Dabei besitzt der PROMIS-PF 2 Skalen, die die körperliche Funktionsfähigkeit in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung erfassen. Die erste Skala umfasst 13 Fragen und ist an Patienten mit Tumoren in den unteren Extremitäten (z. B. Knie) gerichtet. Die zweite Skala umfasst 11 Fragen und richtet sich an Patienten mit Tumoren in den oberen Extremitäten (z. B. Finger). Dabei überschneiden sich 9 der PROMIS-PF-Fragen, d. h. sie sind sowohl in der Skala für die unteren als auch für die oberen Extremitäten enthalten. Eine Übersicht der in der Studie MOTION verwendeten Items des PROMIS-PF ist in Tabelle 4-6 dargestellt. Die Auswahl der Items erfolgte entsprechend der Ergebnisse einer Studie von Gelhorn et al. (2019), in der auf Basis qualitativer Patientenbefragungen, die im Kontext von TGCT relevanten Items des PROMIS-PF identifiziert wurden [8].

Tabelle 4-6: In der Studie MOTION verwendete Items des PROMIS-PF

Item	Untere Extremitäten	Oberen Extremitäten
Eine Stunde lang trainieren	X	X
Sich anziehen, einschließlich Schnürsenkel binden	X	X
Das Haus verlassen	X	X
Eine schwere Tür aufdrücken	X	X
Schwere Arbeiten im Haushalt verrichten	X	X
Einen schweren Gegenstand (über 10 Pfund) tragen	X	X
Leichte Arbeiten im Haushalt verrichten	X	X
Einen Wäschekorb eine Treppe hinauftragen	X	X
Lebensmittel heben oder tragen	X	X
Bücken, knien oder sich bücken	X	
Treppen steigen	X	
Eine Stunde stehen	X	
Einen Spaziergang von mindestens 15 Minuten machen	X	
10 Pfund über die Schulter heben		X

Item	Untere Extremitäten	Oberen Extremitäten
Eine Glühbirne über dem Kopf austauschen		X
Quelle: [27]		

Zur Beantwortung der Fragen standen den Patienten die folgenden 2 verschiedenen 5-stufigen kategorialen Skalen zur Verfügung:

- 1 = kann nicht
 - 2 = mit großen Schwierigkeiten
 - 3 = mit einigen Schwierigkeiten
 - 4 = mit geringen Schwierigkeiten
 - 5 = ohne Schwierigkeiten
- oder
- 1 = kann nicht
 - 2 = ziemlich viel
 - 3 = etwas
 - 4 = sehr wenig
 - 5 = gar nicht

Im Rahmen der Auswertung des PROMIS-PF wurde ein T-Score generiert, welcher den Rohsummenwert in einen standardisierten Wert mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10 auf Grundlage der US-Gesamtbevölkerung skalierte. Ein T-Score wurde berechnet und für die nachfolgenden Analysen verwendet, wenn ein Patient mindestens die Hälfte der Fragen zu einer Tumorlokalisation beantwortet hatte. Fragen mit fehlenden Antworten wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Der Fragebogen wurde ab Baseline zu jedem Behandlungszyklus bis zum Ende der Behandlung erhoben. Somit erfolgte die Erhebung über die randomisierte Studienphase hinaus, um eine Bewertung der langfristigen Wirksamkeit von Vimeltinib zu ermöglichen.

Im vorliegenden Dossier wurden die Ergebnisse des PROMIS-PF wie folgt analysiert:

- Veränderung des PROMIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PROMIS-PF-Skalenwertes um mindestens 8,025 Punkte gegenüber dem Ausgangswert

Um die Anforderungen hinsichtlich eines Responderkriteriums von mindestens 15 % der Skalenspannweite zu erfüllen, wurde eine minimale bedeutsame Differenz (minimum important difference, MID) von 8,025 Punkten verwendet. Dies entspricht dem Vorgehen des IQWiG im Nutzenbewertungsverfahren zu Cipaglucosidase alfa (D-964), im welchem die oben genannte MID für die Bewertung der Verbesserung des PROMIS-PF herangezogen worden ist [28].

Patientenrelevanz

Der PROMIS-PF adressiert ein zentrales Problem der Patienten mit TGCT: die starke Beeinträchtigung der körperlichen Funktionsfähigkeit durch den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Folglich ist der PROMIS-PF patientenrelevant und wurde vom G-BA bereits entsprechend eingestuft [29, 30].

ROM

Operationalisierung und Validität

Der ROM des betroffenen Gelenks wurde mittels Goniometrie beurteilt. Dabei wurde der aktive ROM bestimmt, d. h., es wurde eine Bewegung gemessen, die durch die freiwillige, nicht unterstützte Muskelkontraktion des Teilnehmers erzeugt wurde. Der Messwert des betroffenen Gelenks (in Grad) wurde verwendet, um einen relativen ROM abzuleiten, der durch Normalisierung der Messung anhand eines von der American Medical Association bereitgestellten Referenzstandardwerts pro Bewegung ermittelt wurde.

Der ROM des betroffenen Gelenks wurde zu Baseline, im weiteren Verlauf der Studie zu Woche 13, 25, 37 und 49 sowie nachfolgend alle 3 Monate bestimmt. Somit erfolgte die Erhebung über die randomisierte Studienphase hinaus, um eine Bewertung der langfristigen Wirksamkeit von Vimseltinib zu ermöglichen.

Die Ergebnisse wurden auf den vom Sponsor bereitgestellten ROM-Formular dokumentiert. Die ROM-Beurteilung wurde von entsprechend geschultem Personal (Physiotherapeuten oder orthopädischen Chirurgen) durchgeführt, das gegenüber der Studienbehandlung verblindet war. Es wurden alle Anstrengungen unternommen, um alle ROM-Bewertungen für jeden Patienten während des gesamten Protokolls durch denselben Prüfer durchführen zu lassen. Alle für das relevante Gelenk durchführbaren Bewegungen sollten während der gesamten Dauer der klinischen Studie erfasst werden.

Im vorliegenden Dossier wurde der aktive ROM wie folgt ausgewertet:

- Veränderung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks um mindestens 10 Prozentpunkte im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert

Die Wahl der MID von 10 Prozentpunkten im Rahmen der Responderanalyse des aktiven ROM beruht auf einer durch Evidera durchgeführten Untersuchung zur Definition von MIDs anhand von Exit-Interviews mit 96 TGCT-Patienten der Studie MOTION [31]. Dabei zeigte sich eine Korrelation zwischen dem aktiven ROM und der Veränderung im PGIS-ROM ($r = 0,34$; $p = 0,0045$), der Veränderung im PGIC-ROM ($r = 0,39$; $p = 0,0010$) und der Veränderung im PGIC-gesamt ($r = 0,38$; $p = 0,0012$). Basierend auf anker- und verteilungsbasierten Analysen wurde der genannte Schwellenwert von 10 Prozentpunkten Verbesserung des aktiven ROM als bedeutsame Veränderung ermittelt.

Patientenrelevanz

Ein eingeschränkter ROM des betroffenen Gelenks gehört zu den häufigsten Symptomen bei Patienten mit TGCT [9]. Dabei ist die Beweglichkeit des Gelenks entscheidend dafür, wie aktiv der Patient am täglichen Leben teilnehmen kann. Dies gilt insbesondere für Patienten, welche

an einem TGCT des Knies leiden. So konnte bereits 1972 im Rahmen einer von Laubenthal et al. publizierten quantitativen Analyse ein direkter Zusammenhang zwischen dem ROM des Knies und diversen Aktivitäten des täglichen Lebens, wie beispielsweise der Fähigkeit aus einer sitzenden Position aufzustehen, festgestellt werden [19]. Weiterhin wurden die Ergebnisse des direkten Zusammenhangs zwischen dem ROM des Knies und der Ausübung diverser Aktivitäten des täglichen Lebens in einer im Jahr 2000 von Rowe et al. publizierten Studie bestätigt [20]. Eine beispielhafte Übersicht den sich aus den genannten Studien ergebenden notwendigen ROM des Knies für die Ausübung diverser Aktivitäten des täglichen Lebens ist in Abbildung 4-1 dargestellt.

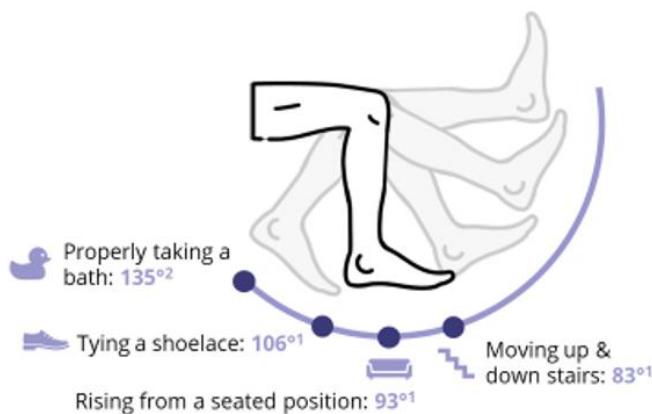


Abbildung 4-1: Einfluss der Verbesserung des ROM auf die Funktionalität des Knies

Quellen: 1. Laubenthal et al. (1972) [19]; 2. Rowe et al. (2000) [20]

Darüber hinaus wurde der Zusammenhang zwischen der aktiven ROM und den patientenberichteten Morbiditätsendpunkten PGIS-ROM, PGIC-ROM und PGIC-gesamt im Rahmen der oben aufgeführten Evidera-Analyse bestätigt [31].

Insgesamt führt die durch TGCT verursachte Einschränkung des ROM direkt zur Einschränkung der körperlichen Funktion und somit zu Restriktionen bei der Ausführung von Aktivitäten des täglichen Lebens. Dementsprechend ist der Endpunkt ROM im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant einzustufen.

Steifigkeit gemessen mittels NRS für stärkste Steifigkeit

Operationalisierung und Validität

Die Steifigkeit des betroffenen Gelenks wurde im Rahmen der Studie MOTION anhand der NRS für stärkste Steifigkeit bestimmt. Dabei handelt es sich um eine einzelne Frage, bei welcher die Patienten aufgefordert werden, selbst die stärkste Steifigkeit des betroffenen Gelenks in den letzten 24 Stunden zu bewerten. Dabei wird eine Skala von 0 bis 10 verwendet, wobei 0 „keine Steifigkeit“ und 10 „die stärkste vorstellbare Steifigkeit“ bedeutet.

Die NRS für stärkste Steifigkeit ist ein spezialisiertes Instrument, welches bereits zuvor in der klinischen Phase-3-Studie ENLIVEN zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von

Pexidartinib bei Patienten mit TGCT erhoben wurde. Die Ergebnisse zeigten, dass das Instrument im spezifischen Kontext der TGCT gute Zuverlässigkeit, Validität und Responsivität aufweist [23].

In der Studie MOTION wurde die NRS für stärkste Steifigkeit ab Baseline zu jedem Behandlungszyklus bis zum Ende der Behandlung erhoben. Somit erfolgte die Erhebung über die randomisierte Studienphase hinaus, um eine Bewertung der langfristigen Wirksamkeit von Vimeltinib zu ermöglichen.

Im vorliegenden Dossier wurde die NRS für stärkste Steifigkeit wie folgt ausgewertet:

- Veränderung des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit gegenüber dem Ausgangswert
- Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit um mindestens 2 Punkte

Die Betrachtung der Abnahme um mindestens 2 Skalenpunkte (-2) war für die Studie MOTION präspezifiziert. Dabei basierte die MID auf den Ergebnissen der durch Evidera durchgeführten Untersuchung EVA-29357-01 [31]. Dabei handelt es sich um eine eingebettete Exit-Interview-Studie mit 96 Patienten als Teil der Studie MOTION. Die Interviews wurden innerhalb von 28 Tagen vor dem Ende der randomisierten Studienphase und somit vor der Entblindung durchgeführt. Ziel der Studie war neben einer kognitiven Nachbesprechung der patientenberichteten Endpunkte PROMIS-PF, PGIS, PGIC sowie der NRS für schlimmste Steifigkeit, die Responderdefinitionen der jeweiligen Endpunkte zu ermitteln. Für die NRS für stärkste Steifigkeit wurde dabei eine MID von -2 ermittelt.

Die gewählte MID entspricht den Anforderungen hinsichtlich eines Responderkriteriums von mindestens 15 % der Skalenspannweite.

Patientenrelevanz

Die Steifigkeit des von einem TGCT betroffenen Gelenks spielt eine bedeutende Rolle bei der Erkrankung. Sie stellt ein sehr häufiges Symptom dar und kann zu einer eingeschränkten Beweglichkeit führen, was sich negativ auf die Funktionalität des betroffenen Gelenks auswirkt. Folglich wurde die Steifigkeit des betroffenen Gelenks ebenfalls vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung 2024-B-015) als patientenrelevant anerkannt [5].

Schweregrad der Erkrankung gemessen mittels PGIS

Operationalisierung und Validität

Der PGIS ist ein validierter, standardisierter, vom Patienten auszufüllender Fragebogen zur Erfassung der vom Patienten wahrgenommenen Schwere der Erkrankung. Die Erfassung des Gesamteindrucks des Patienten von der Schwere der Symptome erfolgt dabei auf einer 4-stufigen kategorialen Skala, die folgende Kategorien umfasst:

- Keine Symptome
- Mild
- Moderat
- Schwer

Im Rahmen der Studie MOTION wurden den Patienten 2 PGIS-Fragen gestellt. Dabei sollten die Patienten den Schweregrad der Auswirkungen ihres Tumors zum einen auf ihren ROM und zum anderen auf ihre körperliche Funktionsfähigkeit zum Zeitpunkt der Befragung beurteilen.

Der Fragebogen wurde ab Baseline zu jedem Behandlungszyklus bis zum Ende der Behandlung erhoben. Somit erfolgte die Erhebung über die randomisierte Studienphase hinaus, um eine Bewertung der langfristigen Wirksamkeit von Vimseltinib zu ermöglichen.

Im vorliegenden Dossier wurden die Ergebnisse des PGIS wie folgt ausgewertet:

- Veränderung der PGIS-Skalenwerte gegenüber dem Ausgangswert
- Anteil der Patienten mit einer Senkung der PGIS-Skalenwerte um mindestens 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert

In der Studie MOTION waren keine Responderanalysen für die Auswertung des PGIS präspezifiziert. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers erfolgt eine Darstellung von Responderanalysen, wobei die gewählte MID den Anforderungen hinsichtlich eines Responderkriteriums von mindestens 15 % der Skalenspannweite entspricht [7].

Patientenrelevanz

Der PGIS wird vom Patienten selbst berichtet und spiegelt unmittelbar dessen Einschätzung zum Schweregrad ihrer Erkrankung wider. Der PGIS wird in diesem Nutzenbewertungsdossier wie vom G-BA anerkannt als patientenrelevanter Endpunkt in der Kategorie Morbidität berücksichtigt [5].

Veränderung des Gesundheitszustandes gemessen mittels PGIC

Operationalisierung und Validität

Der PGIC ist ein validierter, standardisierter, vom Patienten auszufüllender Fragebogen zur Erfassung der vom Patienten wahrgenommenen Veränderung seines Gesundheitszustands seit Beginn einer Behandlung. Die Erfassung des Gesamteindrucks der Veränderung des Gesundheitszustandes erfolgt dabei auf einer 7-stufigen kategorialen Skala, die folgende Kategorien umfasst:

- Sehr viel besser
- Viel besser
- Wenig besser
- Keine Änderung
- Wenig schlechter
- Viel schlechter
- Sehr viel schlechter

Im Rahmen der Studie MOTION wurden den Patienten 3 PGIC-Fragen gestellt. Dabei sollten die Patienten die Veränderung ihres Gesundheitszustandes im Vergleich zur Baseline in Bezug auf die Symptome an der Tumorstelle, ROM an der Tumorstelle und die tumorbezogene körperliche Funktionsfähigkeit beurteilen.

Der Fragebogen wurde zu jedem Behandlungszyklus bis zum Ende der Behandlung erhoben. Somit erfolgte die Erhebung über die randomisierte Studienphase hinaus, um eine Bewertung der langfristigen Wirksamkeit von Vimseltinib zu ermöglichen.

Im vorliegenden Dossier wurden die Ergebnisse des PGIC wie folgt analysiert:

- Anteil der Patienten, die die PGIC-Fragen mit „wenig besser“, „viel besser“ oder „sehr viel besser“ beantwortet haben

Um die Anforderungen hinsichtlich eines Responderkriteriums von mindestens 15 % der Skalenspannweite zu erfüllen, wurden im vorliegenden Dossier Responderanalysen dargestellt, für die diejenigen Patienten als Responder gewertet wurden, welche die PGIC-Fragen mit „wenig besser“, „viel besser“ oder „sehr viel besser“ beantwortet haben. Dieses Vorgehen fand bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Mavacamten (D-962) Anwendung [32]. Darüber hinaus erfolgte im Rahmen des vorliegenden Dossiers eine zusätzliche analoge Betrachtung der Verschlechterung im PGIC.

Patientenrelevanz

Der PGIC wird vom Patienten selbst berichtet und spiegelt unmittelbar dessen Einschätzung zur Veränderung ihres Gesundheitszustandes wider. Der PGIC wird in diesem Nutzenbewertungsdossier wie vom G-BA anerkannt als patientenrelevanter Endpunkt in der

Kategorie Morbidität berücksichtigt [5].

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

Operationalisierung und Validität

Bei der EQ-5D-5L VAS handelt es sich um das 6. Item des validierten, standardisierten, vom Patienten auszufüllenden indikationsübergreifenden Fragebogens der EuroQoL Gruppe zur Erfassung des Gesundheitszustandes. Die EQ-5D-5L VAS erfasst die vom Patienten selbst berichtete Einschätzung seiner Gesundheit auf einer vertikalen Skala von „schlechtester vorstellbarer Gesundheitsstatus (0)“ bis „bester vorstellbarer Gesundheitsstatus (100)“. Der Patient gibt auf der Skala seinen aktuellen Gesundheitszustand an.

Der Fragebogen wurde ab Baseline zu jedem Behandlungszyklus bis zum Ende der Behandlung erhoben. Somit erfolgte die Erhebung über die randomisierte Studienphase hinaus, um eine Bewertung der langfristigen Wirksamkeit von Vimelitinib zu ermöglichen.

Im vorliegenden Dossier wurden die Ergebnisse der EQ-5D-5L VAS wie folgt ausgewertet:

- Veränderung des Skalenwertes der EQ-5D-5L VAS gegenüber dem Ausgangswert
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert

Im Rahmen der im vorliegenden Dossier dargestellten Responderanalyse des EQ-5D-5L VAS wurde eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte als MID verwendet, um das Responderkriterium von mindestens 15 % der Skalenspannweite zu erfüllen.

Patientenrelevanz

Die EQ-5D-5L VAS wird vom Patienten selbst berichtet und spiegelt unmittelbar dessen Einschätzung zum Gesundheitsstatus wider. Die EQ-5D-5L VAS wird in diesem Nutzenbewertungsdossier wie vom G-BA anerkannt als patientenrelevanter Endpunkt in der Kategorie Morbidität berücksichtigt [5].

Tumoransprechen

Im natürlichen Krankheitsverlauf von TGCT nimmt das Tumorvolumen, das einen direkten Einfluss darauf hat, wie sich der Patient fühlt, nicht ab. Eine Reduktion der Tumorlast ist daher erklärtes Therapieziel und somit von höchster Relevanz [10].

Folglich wurden die Ergebnisse zur ORR, einschließlich CR und PR ergänzend im vorliegenden Dossier dargestellt. Zum Nachweis der Robustheit der Ergebnisse wurde das Ansprechen gemäß RECIST v1.1, mRECIST sowie gemäß TVS bestimmt. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse zur DOR ebenfalls im Dossier abgebildet. Dabei wurde die Zeit vom ersten PR oder

CR bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Tod bestimmt, wobei die Bewertung anhand des RECIST v1.1, mRECIST und TVS erfolgte.

Somit wurden die nachfolgenden Endpunkte in Dossier dargestellt:

- ORR gemäß RECIST v1.1 / mRECIST / TVS
- CR gemäß RECIST v1.1 / mRECIST / TVS
- PR gemäß RECIST v1.1 / mRECIST / TVS
- DOR gemäß RECIST v1.1 / mRECIST / TVS bei Patienten mit ORR

Zur Bewertung des Ansprechens wurde eine MRT des betroffenen Gelenks durchgeführt. Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte mittels IRR durch einen oder mehrere unabhängige, vom Sponsor benannte radiologische Gutachter. Im Fall der Bewertung gemäß RECIST v1.1 erfolgte zusätzliche eine Beurteilung durch den Prüfarzt.

Alle MRT-Aufnahmen, die 2 Jahre nach der ersten Dosis des Studienmedikaments durchgeführt wurden, wurden zentral überprüft und anschließend von der Prüfstelle gelesen. Während der 2 Jahre, in denen eine IRR erforderlich war, wurden die Aufnahmen vom IRR-Anbieter nicht in Echtzeit ausgelesen. Somit wurde das Tumoransprechen in diesem Zeitraum nicht an die Prüfärzte weitergegeben, es sei denn, der Prüfarzt meldete einen Verdacht auf ein lokales radiologisches Fortschreiten der Erkrankung.

Es wurde ein separates Handbuch für die Bildgebung vom zentralen Bildgebungsanbieter zur Verfügung gestellt. Das Handbuch enthielt Anweisungen für die Schulung vor Ort, die sichere Übertragung der Aufnahmen an den zentralen Anbieter, die Parameter für die Bilderfassung und die Qualitätskontrolle der MRT-Aufnahmen.

RECIST v1.1

Unter Verwendung des RECIST v1.1 wurde das Ansprechen anhand der in Tabelle 4-7 aufgeführten Kriterien definiert. Dabei wurde zwischen vollständigem Ansprechen (complete response, CR), partiellem Ansprechen (partial response, PR), progredienter Erkrankung (progressive disease, PD) und stabiler Erkrankung (stable disease, SD) unterschieden.

Tabelle 4-7: Übersicht der einzelnen Faktoren des Gesamtansprechens gemäß RECIST v1.1

Faktor	RECIST v1.1
CR	Verschwinden aller Zielläsionen. Alle pathologischen Lymphknoten müssen in der kurzen Achse kleiner als 10 mm sein. Nicht-noduläre Zielläsionen müssen verschwunden sein.
PR	Mindestens 30 % Abnahme der Summe des Durchmessers der Zielläsionen, wobei die Summe der Ausgangsdurchmesser als Referenz dient.
PD	Mindestens 20 % Zunahme der Summe des Durchmessers der Zielläsionen, wobei die kleinste Summe in der Studie als Referenz dient. Zusätzlich zu der relativen Zunahme von 20 % muss die Summe auch eine absolute Zunahme von mindestens 5 mm aufweisen.

Faktor	RECIST v1.1
SD	Weder ausreichende Abnahme der Summe des Durchmessers der Zielläsionen, um sich für PR zu qualifizieren, noch ausreichende Zunahme, um sich für PD zu qualifizieren. Dabei dient die kleinste Summe des Durchmessers während der Studie als Referenz.
Nicht bewertbar	Ein Fortschreiten der Erkrankung wurde nicht dokumentiert, und eine oder mehrere Zielläsionen wurden nicht bewertet oder mit einer anderen Methode als der zu Baseline bewertet, was eine Vergleichbarkeit unmöglich macht.
CR: vollständiges Ansprechen (complete response); PD: progrediente Erkrankung (progressive disease); PR: partielles Ansprechen (partial response); SD: stabile Erkrankung (stable disease)	

mRECIST

Die modifizierten RECIST-Kriterien sind identisch mit den Kriterien von RECIST v1.1, mit der Ausnahme, dass die Messungen entlang der kurzen Achse senkrecht zur längsten Abmessung und idealerweise auch an einer reproduzierbaren benachbarten Markierung, wie dem Oberschenkelknochen oder einer Sehne, vorgenommen werden. Die Summe der kurzaxialen Abmessungen der Zielläsionen wird für jeden Zeitpunkt berechnet und angegeben. Alle anderen Konventionen, die für RECIST v1.1 gelten, gelten auch für mRECIST.

TVS

Der TVS ist ein semiquantitatives Bewertungssystem für die MRT, das die Tumormasse beschreibt und auf einer 10-%-igen Abstufung des geschätzten Volumens der maximal gedehnten Synovialhöhle oder der betroffenen Sehnenscheide basiert. Ein Tumor, dessen Volumen dem einer maximal gedehnten Synovialhöhle oder Sehnenscheide entspricht, wurde mit 10 Punkten bewertet; ein Wert von 0 bedeutet, dass kein Tumor vorliegt. Für das Tumoransprechen gemäß TVS gelten die in Tabelle 4-8 genannten Parameter.

Tabelle 4-8: Übersicht der einzelnen Faktoren des Gesamtansprechens gemäß TVS

Faktor	TVS
CR	100 % Volumen-Abnahme
PR	Mindestens 50 % Volume-Abnahme
PD	Mindestens 30 % Volumen-Zunahme
SD	Weder ausreichende Volumen-Abnahme, um sich für PR zu qualifizieren, noch ausreichende Volumen-Zunahme, um sich für PD zu qualifizieren.
Nicht bewertbar	Ein Fortschreiten der Erkrankung wurde nicht dokumentiert, und eine oder mehrere Zielläsionen wurden nicht bewertet oder mit einer anderen Methode als der zu Baseline bewertet, was eine Vergleichbarkeit unmöglich macht.
CR: vollständiges Ansprechen (complete response); PD: progrediente Erkrankung (progressive disease); PR: partielles Ansprechen (partial response); SD: stabile Erkrankung (stable disease)	
Quelle: [33]	

Die Aufnahme der zugrundeliegenden MRT-Bilder erfolgte zu Baseline, im weiteren Verlauf der Studie zu Woche 13, 25, 37 und 49 sowie nachfolgend alle 3 Monate. Folglich wurde das Tumoransprechen über die randomisierte Studienphase hinaus erhoben. Da die Bewertung des Tumoransprechens anhand einer IRR erfolgte, besteht keinerlei Verzerrungspotenzial durch die

Aufhebung der Verblindung im Anschluss an die randomisierte Studienphase. Folglich stellt das Tumoransprechen einen geeigneten, objektiven Endpunkt zur Bestimmung der langfristigen Wirksamkeit von Vimsetinib dar.

4.2.5.2.2.3 Sicherheit

Operationalisierung und Validität

Die Erfassung der UEs erfolgte in der Studie MOTION anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte:

- Jegliche UEs
- Schwere UEs
- SUEs
- Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UEs
- Todesfälle aufgrund von UEs

UEs

Ein UE ist dabei definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis bei einem Patienten, welcher das Studienmedikation erhalten hat. Ein kausaler Zusammenhang mit dem Studienpräparat muss hierbei nicht bestehen. Ein UE kann dabei jegliches unvorteilhaftes oder unabsichtliches Anzeichen (z. B. abnormale Laborbefunde), Symptom oder jede Krankheit im Zusammenhang mit der Verwendung des Studienpräparats sein, unabhängig davon, ob eine Assoziation mit dem Studienpräparat besteht. Dies schließt alle neu auftretenden Ereignisse wie auch vorherige Zustände ein, die sich nach Studieneinschluss in ihrer Häufigkeit oder Schwere verschlechtert haben. Eine Schwangerschaft gilt nicht als UE, obwohl eine Patientin im Falle einer Schwangerschaft aus der Studie ausgeschlossen wird.

Für jedes UE muss überprüft werden, ob es sich um ein schwerwiegendes UE (SUE) handelt.

SUEs

Ein UE wurde als SUE eingestuft, wenn es einem der folgenden Kriterien entspricht:

- Führt zum Tod (unabhängig von der Ursache; trat während der Teilnahme an der Studie auf oder nach Teilnahme an der Studie und steht im Verdacht eine verzögerte Toxizität durch die Gabe des Studienpräparats zu sein).
- Ist lebensbedrohend (ein Ereignis, bei dem der Patient das Risiko hatte, während des Ereignisses bzw. der Reaktion zu sterben; hierzu gehören keine Ereignisse/Reaktionen, welche hypothetisch zum Tod führen könnten, wenn sie schwerer ausgeprägt wären).

- Erfordert eine stationäre Hospitalisierung oder die Verlängerung einer bereits bestehenden Hospitalisierung.
- Führt zu einer angeborenen Anomalie/Geburtsfehler.

Wichtige medizinische Ereignisse, welche nicht zum Tod führen, lebensbedrohend sind oder eine Hospitalisierung notwendig machen, können als schwerwiegend eingestuft werden, wenn sie basierend auf einer angemessenen medizinischen Einschätzung einen Patienten gefährden und einen medizinischen oder operativen Eingriff notwendig machen könnten, um einen der oben genannten Punkte zu verhindern (z. B. ein allergischer Bronchospasmus, welcher eine intensive Behandlung in einer Notaufnahme oder zu Hause notwendig macht, oder Blutungen, Dyskrasien oder Krämpfe, die nicht zu einer stationären Hospitalisierung führen, oder die Entwicklung einer Medikamentenabhängigkeit oder eines Medikamentenmissbrauchs).

Die Einweisung in ein Krankenhaus oder eine stationäre Einrichtung aus einem nichtmedizinischen Grund (d. h. die Einweisung in eine Sozialeinrichtung) während der Studie, ohne dass ein unerwünschtes medizinisches Ereignis vorliegt, wird nicht als SUE, sondern als UE erfasst.

Krankenhausaufenthalte aufgrund der Verschlechterung bereits bestehender Erkrankungen sollten als SUE gemeldet werden.

Bewertung des Schweregrades

Der Schweregrad der UE wurde gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), Version 5.0 klassifiziert [34]. Der Schweregrad eines UEs, das nicht in der CTCAE-Skala aufgeführt ist, wurde entsprechend der in Tabelle 4-9 dargestellten Kriterien klassifiziert.

Tabelle 4-9: Schweregrad-Skala für UE, die nicht in der CTCAE-Skala aufgeführt sind

Klassifizierung	Definition
Grad 1 (mildes UE)	Asymptomatische oder leichte Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; keine Intervention angezeigt.
Grad 2 (moderates UE)	Minimaler, lokaler oder nichtinvasiver Eingriff angezeigt; Einschränkung altersgemäßer instrumenteller Aktivitäten des täglichen Lebens.
Grad 3 (schweres UE)	Schwerwiegend oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts angezeigt; Behinderung; Einschränkung der Selbstversorgung bei Aktivitäten des täglichen Lebens.
Grad 4 (lebensbedrohliches UE)	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention angezeigt.
Grad 5 (Tod)	Tod im Zusammenhang mit UE.
UE: unerwünschtes Ereignis	

Wenn sich der Schweregrad eines bestehenden UEs änderte, einschließlich einer Verbesserung oder Verschlechterung eines Ereignisses, wurde ein neues UE gemeldet.

Patientenrelevanz

Durch die Erfassung von UE, die in einem definierten zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation auftreten, wird die Identifizierung möglicher Nebenwirkungen und somit die Beurteilung der Sicherheit des betrachteten Arzneimittels ermöglicht. Gemäß Kapitel 5 § 3 VerfO des G-BA werden UE als patientenrelevant eingestuft [3]. Infolgedessen werden diese für die Nutzenbewertung von Vimsetinib herangezogen.

4.2.5.2.3 Statistische Methodik

Analysepopulationen

Im vorliegenden Dossier werden die folgenden Analysepopulationen betrachtet:

- ITT-Population, bestehend aus allen randomisierten Patienten. Die Analysen wurden entsprechend der randomisierten Behandlung durchgeführt.
- Safety-Population, bestehend aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Die Analyse wird nach dem tatsächlich erhaltenen Behandlungsschema durchgeführt.

Alle im Dossier dargestellten Wirksamkeitsanalysen basieren auf der ITT-Population (Vimsetinib N = 83; Placebo N = 40). Für alle Sicherheitsanalysen wurde die Safety-Population (Vimsetinib N = 83; Placebo N = 39) herangezogen.

Datenquellen

Für die Auswertung der randomisierten Studienphase (bis Woche 25) wurden die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 23. August 2023 verwendet. Zur ergänzenden Betrachtung der anschließenden einarmigen Studienphase wurde der aktuelle verfügbare Datenschnitt vom 22. Februar 2025 herangezogen.

Bestimmung der Rücklaufquoten

Im Fall patientenberichteter Endpunkte erfolgt zunächst eine deskriptive Darstellung der Rücklaufquoten aller Symptomskalen bzw. Dimensionen. Die Rücklaufquoten wurden definiert als die Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die den Fragebogen zum angegebenen Zeitpunkt ausgefüllt haben, dividiert durch einen variablen Nenner N. N^a war definiert als Anzahl der Patienten in der ITT-Population zu Baseline, während N^b definiert war als diejenige Anzahl an Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie waren.

Analysen binärer Endpunkte

Für jeden binären Endpunkt wurde das Ansprechen zum Zeitpunkt der Woche 25 zwischen den beiden Behandlungsgruppen verglichen.

Im Fall von Responderanalysen wurden fehlende Werte nach Baseline mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.

Zur Schätzung des Odds Ratio (OR), des entsprechenden 95-prozentigen Wald-Konfidenzintervalls (KI) und des p-Wertes wurde eine logistische Regression verwendet, wobei die Placebogruppe als Referenzbehandlung diente. Die Behandlungsgruppe wurde als unabhängiger Faktor im statistischen Modell berücksichtigt. Die Analyse erfolgte stratifiziert mit den Stratifizierungsfaktoren Tumorlokalisation (untere Extremitäten vs. alle anderen) und Region (USA vs. Rest der Welt).

Zur Schätzung des Risk Ratios (RR), des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes wurde eine log-binomiale Regression verwendet, wobei Placebo als Referenzgruppe diente. Die Schätzung des Behandlungseffekts basierte auf einem stratifizierten statistischen Modell.

Die Risikodifferenz (RD) und das zugehörige 95-prozentige Wald-KI und der zweiseitige Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test wurden stratifiziert ausgewertet.

Falls in einer Behandlungsgruppe keine oder 100 % Ereignisse auftraten, wurde eine Kontinuitätskorrektur vorgenommen, indem zu allen 4 Zellen der entsprechenden 2x2-Tabelle (Behandlungsgruppe nach Ansprechen) 0,5 addiert wurde. Im Folgenden wurden die entsprechenden Modelle ohne Adjustierung an die Tumortyp und Region erneut berechnet.

Im Falle von Ereignissen, die nicht zu 0 % oder 100 % in beiden Behandlungsarmen auftraten, wurde der Begriff Region entfernt, wenn das Modell unter Berücksichtigung der Stratifikationsfaktoren nicht konvergierte. Wenn das Modell weiterhin nicht konvergierte, wurde ebenfalls die Tumorlokalisation entfernt.

Analysen kontinuierlicher Endpunkte

Zusammenfassende Statistik

Für kontinuierliche Endpunkte wurden die absoluten Werte sowie die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei jeder Visite für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die deskriptiven Statistiken umfassten bei jeder Visite die Anzahl der Probanden mit verfügbaren Daten, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum.

Zudem wurden Abbildungen erstellt, die die (beobachtete) mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert mit dem Least Squares (LS)-Mean \pm Standardfehler (standard error, SE) des Mittelwerts als Fehlerbalken für jede Visite pro Behandlungsgruppe darstellen. Die Anzahl der Probanden mit verfügbaren Daten bei jeder Visite wurde ebenfalls dargestellt.

Gemischte Modell für wiederholte Messungen (Mixed Effect Model Repeat Measurement, MMRM)

MMRM wurden unter Verwendung des Sandwich-Schätzers zur Schätzung der Varianz-Kovarianz-Matrix durchgeführt. Die abhängige Variable war dabei die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. Jedes dieser Modelle enthielt feste Effekte für die Behandlungsgruppe, den Zeitpunkt sowie die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt. Die Analyse erfolgte stratifiziert für die Stratifizierungsfaktoren Region (USA vs. Rest der Welt) und Tumorlokalisierung (untere Extremitäten vs. alle anderen). Zudem wurde für den Ausgangswert des entsprechenden Endpunkts als Co-Faktor adjustiert. Die statistischen Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen wurden zum angegebenen Zeitpunkt durchgeführt. Ausschließlich bei der Analyse des ROM wurde die Tumorlokalisierung durch den Gelenktyp (Knie, Knöchel oder andere) ersetzt.

Im vorliegenden Dossier wurden innerhalb jeder Behandlungsgruppe der LS-Mean + SE für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für die angegebenen Zeitpunkte dargestellt. Für Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen wurde zum einen die Differenz der mittleren LS-Schätzungen, der p-Wert und das 2-seitige 95 %-KI für die Differenz der Gesamtveränderung vom Ausgangswert zu Woche 25 beschrieben. Zum anderen wurde die Schätzung des Hedges' g der standardisierten mittleren Differenz (SMD) für die Gesamtveränderung gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25 und das zugehörige zweiseitige 95 %-KI angegeben.

Ereigniszeitanalysen

Im Fall von Ereigniszeitanalysen wurden die Anzahl und der Anteil der Patienten mit einem Ereignis sowie die Anzahl und der Anteil der censierten Patienten für den Analysezeitraum angegeben. Es wurden die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis sowie das entsprechende 95 %-KI dargestellt.

Die Zeit bis zum (ersten) Ereignis wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells analysiert, stratifiziert mit den Stratifikationsfaktoren Tumorlokalisierung (untere Gliedmaßen vs. alle anderen) und Region (USA vs. Rest der Welt). Auf Grundlage dieses Modells wurde die Hazard Ratio (HR) zusammen mit dem zugehörigen p-Wert und dem 95-prozentigen Wald-KI angegeben.

Es wurden Kaplan-Meier-Kurven, stratifiziert nach Behandlung, dargestellt, die die Anzahl der Patienten unter Risiko im Zeitverlauf unterhalb der x-Achse enthalten.

Ergänzende Betrachtung der Langzeitergebnisse

Ergänzend zu den Analysen während der randomisierten Studienphase wurde die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Vismelitinib in der anschließenden einarmigen Studienphase bewertet. Die Ergebnisse zu Woche 49 sowie zur Visite zum Ende der Behandlung (end of treatment, EOT) bzw. zur letzten bekannten Visite werden im vorliegenden Dossier deskriptiv dargestellt.

Für vom Prüfarzt berichtete Endpunkte wird als letzte bekannte Visite diejenige Visite definiert, für die mindestens eine Bewertung durch den Prüfarzt vorliegt. Für patientenberichtete Endpunkte wird als letzte bekannte Visite diejenige Visite definiert, für den mindestens eine patientenberichtete Bewertung des entsprechenden Fragebogens vorliegt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von

⁶ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015; 25-27.

⁷ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität^{8, 6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Für die Bewertung von Vimseltinib liegt ausschließlich die Studie MOTION vor. Dementsprechend wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Im Folgenden sind die im SAP der Studie MOTION präspezifizierten sowie *post hoc* durchgeführten Sensitivitätsanalysen aufgeführt.

Sensitivitätsanalysen des primären Endpunktes

Für den primären Endpunkt der Studie MOTION „ORR einschließlich CR und PR gemäß RECIST v1.1 zu Woche 25“ wurde gemäß SAP ein exakter Test nach Fisher und ein exaktes 95%-KI für den Behandlungsunterschied im Studienbericht vorgelegt.

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

Sensitivitätsanalysen für fehlende Daten für wichtige sekundäre Endpunkte

Sensitivitätsanalysen für fehlende Daten wurden gemäß dem SAP der Studie MOTION im Studienbericht für die folgenden wichtigen sekundären Endpunkte evaluiert:

- aktiver ROM des betroffenen Gelenks
- körperliche Funktionsfähigkeit gemessen mittels PROMIS-PF
- Steifigkeit gemessen mittels der NRS für stärkste Steifigkeit
- allgemeiner Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D-5L VAS

Wenn bei einem der Endpunkte in Woche 25 mehr als 10 % der Daten fehlten, wurde die Auswirkung der fehlenden Daten für diesen Endpunkt anhand der folgenden Analysen untersucht:

- mehrfache Imputation auf Grundlage der randomisierten Behandlung zur Nachahmung des zufälligen Fehlens,
- ein Pattern-Mixture-Model-Ansatz, bei dem Teilnehmer, die die Behandlung aufgrund eines UEs unter Vimelitinib abgebrochen haben, auf der Grundlage der Annahme, dass sie nicht zufällig fehlen, so behandelt werden, als hätten sie Placebo erhalten.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten

Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

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

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Für die Nutzenbewertung von Vimseltinib wurde die Studie MOTION herangezogen. Gemäß des statistischen Analyseplans der genannten Studie waren für den primären Endpunkt, sowie für die wichtigen sekundären Endpunkte, Subgruppenanalysen für die folgenden Merkmale präspezifiziert:

- Geschlecht (weiblich versus männlich)
- Alter (≥ 18 Jahre bis < 50 Jahre versus ≥ 50 Jahre bis < 65 Jahre versus ≥ 65 Jahre)
- Subtyp der Erkrankung (nodulär/lokalisiert versus diffus)
- Lage des Tumors (untere Gliedmaßen versus alle anderen Gliedmaßen)
- Erkrankungen an großen Gelenken (Schulter, Ellbogen, Hüfte oder Knie) versus Erkrankung an kleinen Gelenken (andere Gelenke als Schulter, Ellbogen, Hüfte oder Knie)
- Erkrankung im Bereich des Knies (ja versus nein)
- Frühere Operationen (ja versus nein)
- Vorherige Behandlung mit Imatinib/Nilotinib (ja versus nein)
- Standort in den USA (ja versus nein)
- Standort in Europa (ja versus nein)

Methodik der Subgruppenanalysen

Im vorliegenden Dossier werden gemäß den Vorgaben des G-BA Subgruppenanalysen für alle präspezifizierten Merkmale und alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt. Für die Ergebnisdarstellung werden die in Abschnitt 4.3.1.3.2 angegebenen Grenzwerte berücksichtigt. Subgruppenanalysen für die Auswertung der Gesamtraten der UEs, schweren UEs und SUEs nach SOC und PT wurden gemäß den Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.2 nur dargestellt, wenn die Ergebnisse der Gesamtraten nach SOC und PT für die Gesamtpopulation einen statistisch signifikanten Effekt aufwiesen.

Um zu beurteilen, ob eine Effektmodifikation vorliegt, wurde für jede Subgruppenanalyse *post hoc* ein Interaktions-p-Wert berechnet. Liegt dieser $< 0,05$, so gilt das Ergebnis des Interaktionstests gemäß den allgemeinen Methoden des IQWiG als signifikant. Im Fall eines signifikanten Interaktionstests, welcher auf eine mögliche Effektmodifikation hindeutet, werden die Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Dagegen gilt bei einem p-Wert $\geq 0,05$ die Effektmodifikation für die entsprechende Subgruppe als nicht belegt. Infolgedessen wurden die entsprechenden Subgruppenanalysen im vorliegenden Dossier in Anhang 4-G abgebildet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹¹ und Rücker (2012)¹² vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei

⁹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹⁰ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

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

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

die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{14, 15, 16}

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

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

¹³ Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁴ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁵ Song F, Xiong T, Parekh-Burke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁶ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Vimsetinib wird die direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie MOTION herangezogen. Diese entspricht gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV der Evidenzstufe Ib. Folglich wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen /laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MOTION (DCC-3014- 03-001)	ja	ja	laufend	Geplantes Studienende: Juli 2026 1. Datenschnitt (primärer Datenschnitt): 22.08.2023 2. Datenschnitt: 22.02.2024 3. Datenschnitt: 22.02.2025	<u>Randomisierte</u> <u>Studienphase:</u> • Vimseltinib (30 mg oral 2 x wöchentlich) • Placebo (oral 2 x wöchentlich) <u>Einarmige</u> <u>Studienphase:</u> • Vimseltinib (30 mg oral 2 x wöchentlich)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information ist vom 01.09.2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Es liegen keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor, welche nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

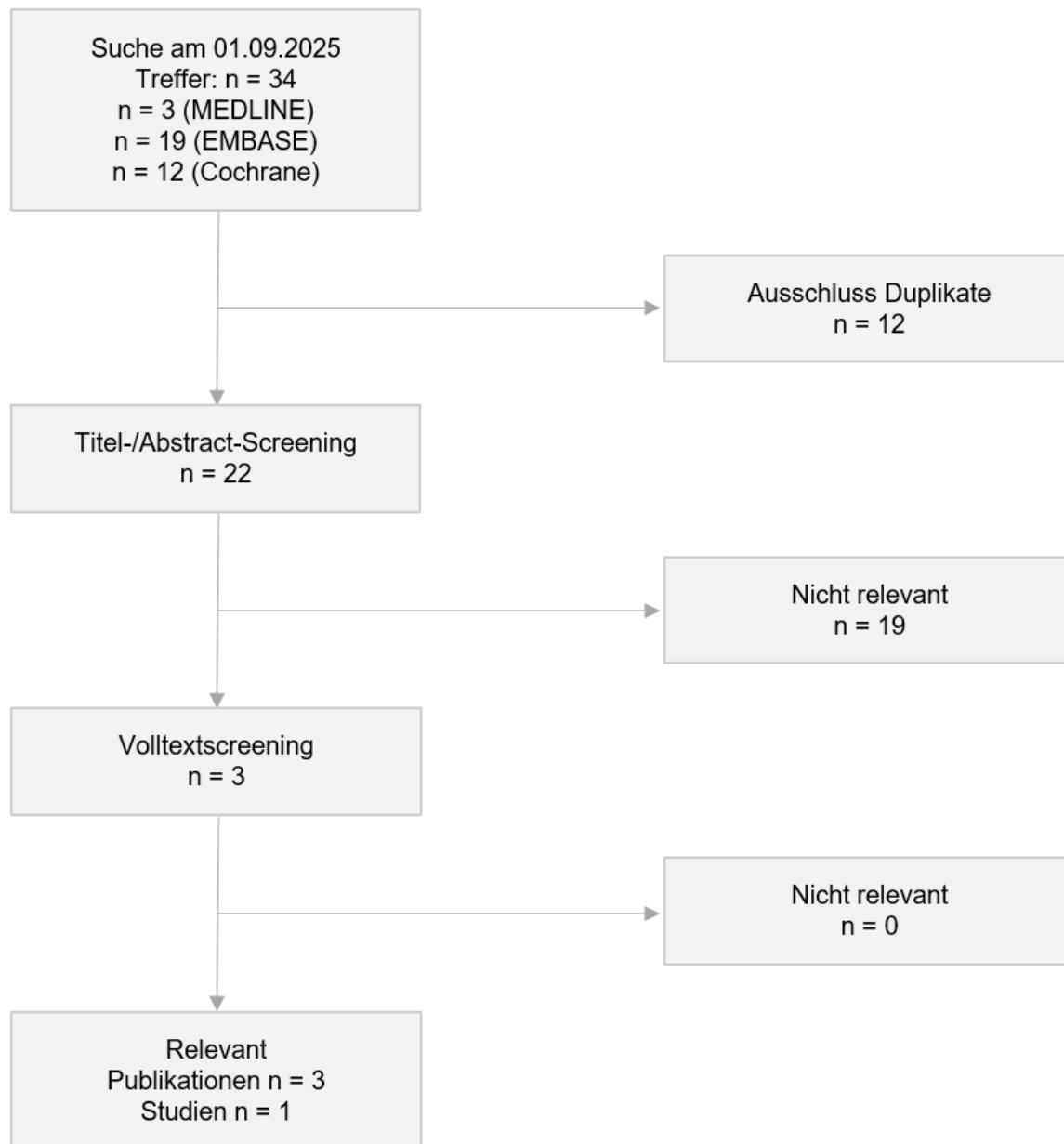


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche für direkt vergleichende Studien am 01.09.2025 ergab insgesamt 34 Treffer in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Bibliothek. Davon wurden 12 Treffer als Dubletten identifiziert. Die verbleibenden 22 Publikationen wurden hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft. Die im Volltext gesichteten Publikationen enthalten Ergebnisberichte zur Studie MOTION (DCC-3014-03-001) [35-37]. Diese genannte Studie wurden in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ¹)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
MOTION (DCC-3014-03-001)	<u>clinicaltrials.gov:</u> NCT05059262 [38] <u>EU-CTR:</u> 2020-004883-25 [39] <u>CTIS:</u> 2024-513624-42-00 [40] <u>WHO ICTRP:</u> NCT05059262, 2020-004883-25 [41, 42]	ja	ja	laufend

1) Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

CTIS: Clinical Trials Information System; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information ist vom 01.09.2025.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ¹	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Quellen für die relevante Studie MOTION auf der Internetseite des G-BA identifiziert.				
1) Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information ist vom 01.09.2025.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll

angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ¹		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ² (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ³ (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ⁴ (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
MOTION (DCC-3014-03-001)	ja	ja	nein	ja [43]	ja [38-42]	ja [35-37]

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – MOTION

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MOTION (DCC-3014- 03-001)	Phase 3, interventionell, doppelblind, placebokontrolliert	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 Behindern führen würden	<p>Teil 1 der Studie (randomisierte Studienphase):</p> <ul style="list-style-type: none"> Vimeltinib (30 mg oral 2 x wöchentlich): n = 83 Placebo (oral 2 x wöchentlich): n = 40 <p>Teil 2 der Studie (einarmige Studienphase):</p> <ul style="list-style-type: none"> Vimeltinib (30 mg oral 2 x wöchentlich): n = 107 	<p>Screening: 42 Tage vor Studienbeginn</p> <p>Teil 1 der Studie (randomisierte Studienphase): 24 Wochen in 28- tägigen Zyklen</p> <p>Teil 2 der Studie (einarmige Studienphase): 24 Wochen in 28- tägigen Zyklen</p> <p>Extensionsphase: Fortführung der Behandlung bis zur Entscheidung die Studienmedikation abzusetzen</p> <p>Sicherheits-Follow-up: 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation</p> <p>Follow-up der Erkrankung: bis zu 2 Jahre</p>	<p>30 Zentren in 13 Ländern:</p> <ul style="list-style-type: none"> 7 Standorte in den USA 5 Standorte in Italien 4 Standorte in Spanien 3 Standorte in Frankreich 2 Standorte in Deutschland 2 Standorte in UK 1 Standort in Australien 1 Standort in Kanada 1 Standort in Honkong 1 Standort in den Niederlanden 1 Standort in Norwegen 1 Standort in Polen 1 Standort in der 	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ORR einschließlich CR und PR gemäß RECIST v1.1 zu Woche 25 <p><u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Schmerzen gemessen mittels BPI Steifigkeit gemessen mittels NRS für stärkste Steifigkeit ROM Körperliche Funktionsfähig- keit gemessen mittels PROMIS-PF Schweregrad der Erkrankung gemessen mittels PGIS

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<p>1. Datenschnitt (primärer Datenschnitt): 22.08.2023</p> <p>2. Datenschnitt: 22.02.2024</p> <p>3. Datenschnitt: (Anforderung der EMA, ungeplant) 22.02.2025</p>	<p>Schweiz</p> <p>Erster Patient eingeschlossen: 15.10.2021</p> <p>Letzter Patient eingeschlossen: 21.02.2023</p> <p>Abschluss des primären Endpunkts: 22.08.2023</p> <p>Für den Studienbericht herangezogener Datenschnitt: 22.08.2023</p> <p>Geplantes Studienende: Juli 2026</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Gesundheits- zustandes gemessen mittels PGIC • Allgemeiner Gesundheits- zustand gemessen mittels EQ-5D-5L VAS • UEs

BPI: Brief Pain Inventory; CR: vollständiges Ansprechen (complete response); EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension Five-Level; NRS: numerische Bewertungsskala (numeric rating scale); ORR: objektive Ansprechraten; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PR: partielles Ansprechen (partial response); PROMIS-PF: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System-Physical Function; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TGCT: tenosynoviale Riesenzelltumore (Tenosynovial Giant Cell Tumours); UE: unerwünschtes Ereignis; UK: Vereinigtes Königreich (United Kingdom); VAS: visuelle Analogskala

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – MOTION

Studie	Behandlungsgruppe	Behandlungsgruppe	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
	1	2	
MOTION			
Randomisierte Studienphase	Vimsetinib (30 mg oral 2 x wöchentlich)	Placebo (oral 2 x wöchentlich)	Die Zyklendauer beträgt 28 Tage. Alle Begleiterkrankungen sollten vom Prüfarzt gemäß den aktuellen medizinischen Standards behandelt werden. Darüber hinaus können die Studienteilnehmer Medikamente zur Linderung von Symptomen, beispielsweise Analgetika, erhalten.
Einarmige Studienphase	Vimsetinib (30 mg oral 2 x wöchentlich)		Die Zyklendauer beträgt 28 Tage. Alle Begleiterkrankungen sollten vom Prüfarzt gemäß den aktuellen medizinischen Standards behandelt werden. Darüber hinaus können die Studienteilnehmer Medikamente zur Linderung von Symptomen, beispielsweise Analgetika, erhalten.

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – MOTION (ITT-Population)

Charakteristika	Vimsetinib (N = 83)	Placebo (N = 40)
Demographische Patientencharakteristika in der Studie MOTION (ITT-Population)		
Alter (Jahre)		
Mittelwert (Standardabweichung)	43,8 (13,92)	42,5 (13,67)
Median	45,0	43,0
Min; Max	20; 78	21; 72
Alterskategorie (Jahre), n (%)		
≥ 18 Jahre bis < 50 Jahre	54 (65,1)	27 (67,5)
≥ 50 Jahre bis < 65 Jahre	24 (28,9)	9 (22,5)
≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre	3 (3,6)	4 (10,0)
≥ 75 Jahre bis < 85 Jahre	2 (2,4)	0
Geschlecht, n (%)		
Männlich	37 (44,6)	13 (32,5)
Weiblich	46 (55,4)	27 (67,5)

Charakteristika	Vimseitinib (N = 83)	Placebo (N = 40)
Abstammung		
Asiatisch	1 (1,2)	4 (10,0)
Schwarz oder afroamerikanisch	4 (4,8)	0
Weiß	59 (71,1)	21 (52,5)
Nicht berichtet	18 (21,7)	13 (32,5)
Unbekannt	1 (1,2)	2 (5,0)
Ethnizität, n (%)		
Hispanoamerikanisch oder lateinamerikanisch	3 (3,6)	1 (2,5)
Nicht hispanoamerikanisch oder lateinamerikanisch	62 (74,7)	23 (57,5)
Nicht berichtet	17 (20,5)	15 (37,5)
Unbekannt	1 (1,2)	1 (2,5)
BMI (kg/m²)		
n	81	40
Mittelwert (Standardabweichung)	27,52 (5,919)	27,08 (6,148)
Median	26,20	25,90
Min; Max	18,8; 46,0	17,2; 44,6
Lage des Tumors, n (%)		
Untere Gliedmaßen	73 (88,0)	36 (90,0)
Alle anderen Gliedmaßen	10 (12,0)	4 (10,0)
Region, n (%)		
USA	9 (10,8)	4 (10,0)
Rest der Welt	74 (89,2)	36 (90,0)
Erkrankungsspezifische Patientencharakteristika in der Studie MOTION (ITT-Population)		
Zeit von der ursprünglichen Diagnose bis zum Datum der ersten Dosis der Studienmedikation (Jahre)		
n	83	39
Mittelwert (Standardabweichung)	5,50 (5,173)	5,63 (5,006)
Median	4,31	4,80
Min; Max	0,1; 22,7	0,1; 16,5
Subtyp der Erkrankung, n (%)		
Diffuser TGCT	57 (68,7)	28 (70,0)
Nodulärer TGCT	26 (31,3)	10 (25,0)
Keine Angabe	0	2 (5,0)

Charakteristika	Vimseitinib (N = 83)	Placebo (N = 40)
Primär betroffenes Gelenk, n (%)		
Knie	56 (67,5)	27 (67,5)
Knöchel	9 (10,8)	6 (15,0)
Hüfte	11 (13,3)	1 (2,5)
Fuß	1 (1,2)	3 (7,5)
Handgelenk	2 (2,4)	1 (2,5)
Hand	2 (2,4)	0
Schulter	1 (1,2)	1 (2,5)
Ellenbogen	1 (1,2)	0
Andere	0	1 (2,5)
Vorausgehende Behandlung des TGCT		
Vorherige TGCT-Operation, n (%)		
Jegliche vorherige Operation	64 (77,1)	27 (67,5)
Arthroskopische Synovektomie	28 (33,7)	13 (32,5)
Offene Synovektomie	25 (30,1)	11 (27,5)
Kombinierte arthroskopische / offene Synovektomie	6 (7,2)	1 (2,5)
Andere	25 (30,1)	11 (27,5)
Bestes Ergebnis der jüngsten Operation, n (%)		
Patienten mit vorheriger Operation	64 (77,1)	27 (67,5)
Vollständige Resektion	19 (22,9)	12 (30,0)
Mikroskopische Resektion	10 (12,0)	2 (5,0)
Unvollständige Resektion	19 (22,9)	5 (12,5)
Andere	15 (18,1)	8 (20,0)
Unbekannt	1 (1,2)	0
Vorherige Strahlentherapie		
Jegliche vorherige Strahlentherapie	9 (10,8)	2 (5,0)
Brachytherapie	0	0
Intraartikuläre Bestrahlung	3 (3,6)	1 (2,5)
Externe Strahlentherapie	4 (4,8)	0
Intensitätsmodulierte Strahlentherapie	0	0
CyberKnife / GammaKnife / stereotaktische Radiochirurgie	0	0
Andere	2 (2,4)	1 (2,5)

Charakteristika	Vimseitinib (N = 83)	Placebo (N = 40)
Bestes Ergebnis der jüngsten Strahlentherapie		
Patienten mit vorheriger Strahlentherapie	9 (10,8)	2 (5,0)
CR	0	0
PR	0	1 (2,5)
SD	1 (1,2)	0
PD	0	0
Behandlung nicht abgeschlossen	0	0
Unbekannt	8 (9,6)	1 (2,5)
Vorherige systemische TGCT-Therapie		
Jegliche vorherige systemische Therapie	19 (22,9)	9 (22,5)
Imatinib	16 (19,3)	7 (17,5)
Nilotinib	2 (2,4)	4 (10,0)
Andere	1 (1,2)	0
Zusammenfassung der Regime der vorherigen systemischen TGCT-Therapie		
n	79	38
Mittelwert (Standardabweichung)	0,2 (0,39)	0,2 (0,54)
Median	0,0	0,0
Min, Max	0; 1	0; 2
0, n (%)	64 (77,1)	31 (77,5)
1, n (%)	15 (18,1)	5 (12,5)
2, n (%)	0	2 (5,0)
≥ 3, n (%)	0	0
Unbekannt, n (%)	4 (4,8)	2 (5,0)
Bestes Ergebnis der jüngsten systemischen Therapie		
Patienten mit vorheriger systemischer Therapie	19 (22,9)	9 (22,5)
CR	0	0
PR	1 (1,2)	0
SD	13 (15,7)	6 (15,0)
PD	0	0
Unbekannt	5 (6,0)	3 (7,5)

Charakteristika	Vimsetinib (N = 83)	Placebo (N = 40)
Grund für Abbruch der letzten Therapie, n (%)		
Patienten mit Abbruch der letzten Therapie	19 (22,9)	9 (22,5)
PD	4 (4,8)	1 (2,5)
Arzneimittelvermittelte Toxizität	4 (4,8)	2 (5,0)
Andere	10 (12,0)	6 (15,0)
Unbekannt	1 (1,2)	0 (0,0)

CR: vollständiges Ansprechen (complete response); ITT: Intention-to-treat; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis/Wert; PD: progrediente Erkrankung (progressive disease); PR: partielle Ansprechen (partial response); SD: stabile Erkrankung (stable disease); TGCT: tenosynovialer Riesenzelltumor (Tenosynovial Giant Cell Tumour)

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

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

Bei der Studie MOTION handelt es sich um eine interventionelle, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Vimsetinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC bei symptomatischen, erwachsenen Patienten mit histologisch gesichertem TGCT, bei denen chirurgische Optionen ausgeschöpft sind oder zu einer inakzeptablen Morbidität oder Behinderung führen würden.

Insgesamt 123 Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme Vimsetinib in einer Dosis von 30 mg 2 x wöchentlich (n = 83) oder Placebo (n = 40) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Tumorlokalisation (untere Gliedmaßen / alle anderen) und Region (USA / Rest der Welt).

Studiendesign

Das allgemeine Design der Studie MOTION ist in Abbildung 4-3 graphisch dargestellt. Die Studie besteht aus einer 42-tägigen Screening-Phase vor der ersten Dosis des Studienmedikaments nach Randomisierung im Verhältnis 2:1. Es folgt ein randomisierter, kontrollierter, doppelblinder Behandlungszeitraum von 24 Wochen (in 28-tägigen Zyklen) in Teil 1 (kurz: randomisierte Studienphase) und ein einarmiger, offener Behandlungszeitraum bis zur Woche 49 in Teil 2 (kurz: einarmige Studienphase). Nach Woche 49 wird die Behandlung in einer einarmigen Extensionsphase fortgesetzt. Die Patienten wurden so lange behandelt, bis diese eine progrediente Erkrankung entwickelten, sich eine nicht tolerable Toxizität einstellte oder die Einverständniserklärung zurückgezogen wurde. Innerhalb von 7 Tagen nach der Entscheidung, das Studienmedikament abzusetzen, fand eine EOT-Visite statt. 30 Tage (\pm 5 Tage) nach der letzten Dosis des Studienmedikaments erfolgte eine Sicherheits-Follow-up-Visite. Darüber hinaus beinhaltet die Studie ein Follow-up der Erkrankung für bis zu 2 Jahre oder bis zum Beginn einer neuen TGCT-Behandlung bzw. Operation, je nachdem, was zuerst eintritt.

Die Studie ist aktuell laufend. Zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts vom 22.02.2025 haben alle in der Studie verbleibenden Patienten Woche 49 der Studie abgeschlossen. Des Weiteren befanden sich zum genannten Stichtag noch 43 Patienten in Behandlung, während 40 Patienten die Behandlung abgebrochen haben und eine EOT-Visite absolviert haben. Gemäß aktueller Planung soll die Studie im Juli 2026 beendet werden.

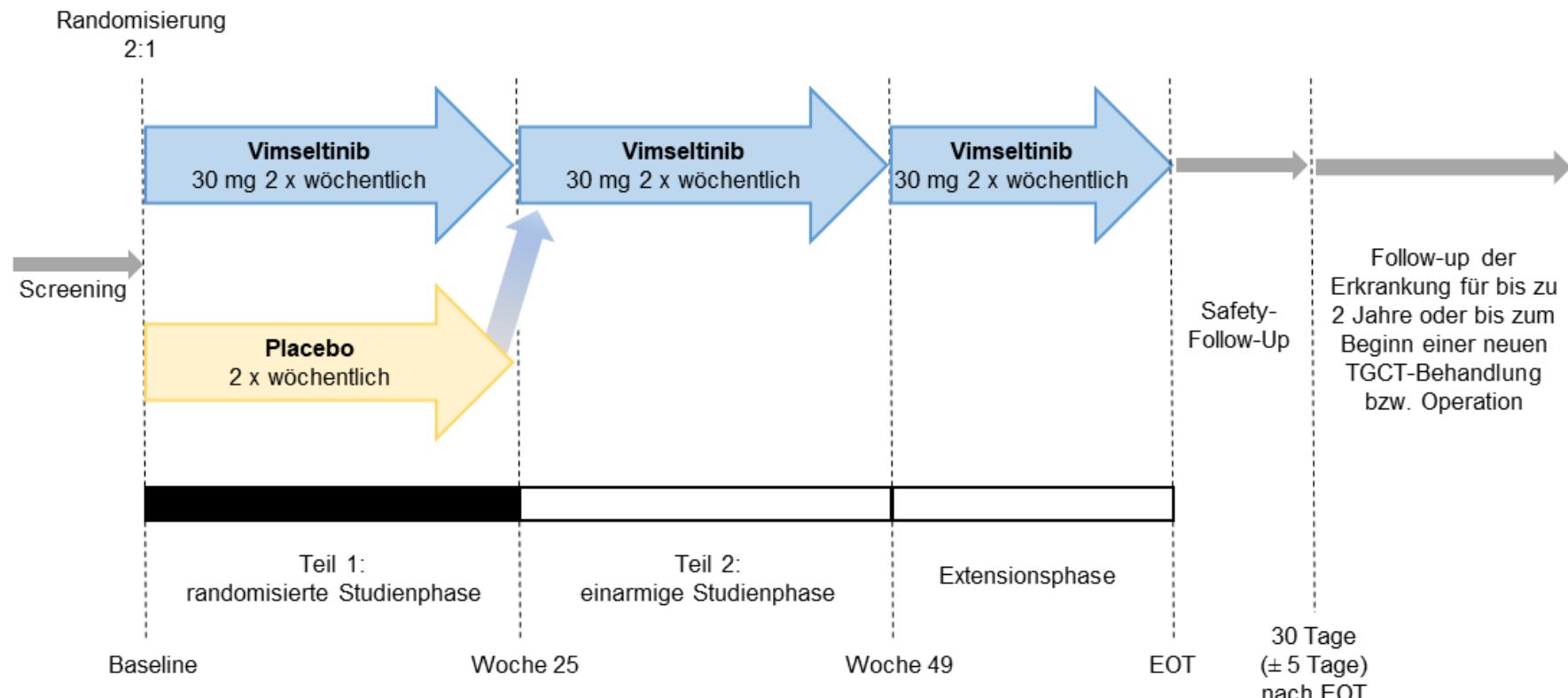


Abbildung 4-3: Studiendesign MOTION

EOT: Ende der Behandlung (end of treatment); TGCT: tenosynovialer Riesenzelltumor (Tenosynovial Giant Cell Tumour)

Übergang von der randomisierten Studienphase (Teil 1) in die einarmige Studienphase (Teil 2):

In Woche 25 erhielten die Studienteilnehmer, die in Teil 1 auf Placebo randomisiert wurden, die Möglichkeit, in Teil 2 der Studie Vimseltinib in unverblindeter Form zu erhalten. Teilnehmer, die in Teil 1 auf Placebo randomisiert wurden und bei denen vor Woche 25 ein Fortschreiten der Erkrankung durch eine verblindete IRR bestätigt wurde, sollten frühzeitig in Teil 2 aufgenommen werden können. Dies fand bei einem der insgesamt 40 auf Placebo randomisierten Patienten Anwendung. Dieser erlitt nach Randomisierung eine Progression der Erkrankung und ging somit vorzeitig in Teil 2 der Studie über, ohne eine Behandlung mit Placebo erhalten zu haben. Insgesamt erhielten 35 der in Teil 1 der Studie auf Placebo randomisierten Patienten Vimseltinib unverblindet in Teil 2.

Studienteilnehmer, die in Teil 1 auf Vimseltinib randomisiert wurden und bei denen die IRR vor Woche 25 ein Fortschreiten der Erkrankung bestätigte, sollten aus der Studie ausscheiden. Dies traf im Verlauf der Studie jedoch auf keinen auf der auf Vimseltinib randomisierten Patienten zu. Somit erhielten alle Studienteilnehmer, die in Teil 1 auf Vimseltinib randomisiert wurden und die Behandlung nicht frühzeitig beendet haben, die Möglichkeit nach Abschluss von Teil 1 weiterhin Vimseltinib unverblindet in Teil 2 zu erhalten. Dies nahmen 72 der ursprünglich 83 auf Vimseltinib randomisierten Patienten in Anspruch.

Weitere Details zum Patientenfluss in der Studie MOTION können Abbildung 4-11 entnommen werden.

Intervention und Vergleichstherapie

Randomisierte Studienphase

In der randomisierten Studienphase erfolgte eine Aufteilung auf 2 Behandlungsgruppen im Verhältnis 2:1. Diejenigen Studienteilnehmer, die der Vimseltinib-Gruppe zugeordnet wurden, erhielten 2 x wöchentlich 30 mg Vimseltinib als orale Kapsel in verblindeter Form. Studienteilnehmer, die der Placebo-Gruppe zugeordnet wurden, erhielten 2 x wöchentlich Placebo als orale Kapsel in verblindeter Form.

Einarmige Studienphase

Patienten, die in den Teil 2 der Studie und somit in die einarmige Studienphase übergingen, erhielten 2 x wöchentlich 30 mg Vimseltinib als orale Kapsel unverblindet.

Administration der Studienmedikation

Vimseltinib 30 mg oder ein farb- und formgleiches Placebo wurden 2 x wöchentlich als orale Kapseln mit identischer Größe auf nüchternen Magen, mindestens 1 Stunde vor und frühestens 2 Stunden nach der Nahrungsaufnahme verabreicht.

Begleitende Behandlung und Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation

Alle Begleiterkrankungen wurden vom Prüfarzt gemäß den aktuellen medizinischen Standards behandelt. Darüber hinaus erhielten die Studienteilnehmer Medikamente, wie beispielsweise Analgetika und Entzündungshemmer, zur Linderung von Symptomen.

Insgesamt erhielten 92,6 % der Studienteilnehmer in der randomisierten Studienphase eine Begleitmedikation, wobei Analgetika mit 60,7 % sowie Antiphlogistika und Antirheumatika mit 50,0 % die am häufigsten eingesetzten Substanzklassen darstellten. Im Hinblick auf die jeweiligen eingesetzten Wirkstoffe wurden Paracetamol mit 43,4 % und Ibuprofen mit 28,7 % am häufigsten verwendet. Eine detaillierte Auflistung der Begleitmedikation in der randomisierten Studienphase ist in Tabelle 4-18 dargestellt.

Basierend auf der erlaubten und durchgeführten Begleitbehandlung ist davon auszugehen, dass BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet umfassend und adäquat in der Studie MOTION umgesetzt wurde.

Tabelle 4-18: Begleitmedikation in der randomisierten Studienphase (Safety-Population)

Therapeutische Klasse, Stufe 2 Bei ≥ 10 % der Safety-Population eingesetzte Wirkstoffe¹	Vimseinib (N = 83) n (%)	Placebo (N = 39) n (%)	Gesamt (N = 122) n (%)
Jegliche Begleitmedikation	76 (91,6)	37 (94,9)	113 (92,6)
Analgetika	51 (61,4)	23 (59,0)	74 (60,7)
Paracetamol	39 (47,0)	14 (35,9)	53 (43,4)
Antiphlogistika und Antirheumatika	43 (51,8)	18 (46,2)	61 (50,0)
Ibuprofen	27 (32,5)	8 (20,5)	35 (28,7)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	26 (31,3)	5 (12,8)	31 (25,4)
Dermatologische Kortikosteroide	20 (24,1)	1 (2,6)	21 (17,2)
Vitamine	17 (20,5)	6 (15,4)	23 (18,9)
Renin-Angiotensin-System-Hemmer	16 (19,3)	9 (23,1)	25 (20,5)
Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems	16 (19,3)	5 (12,8)	21 (17,2)
Diuretika	15 (18,1)	2 (5,1)	17 (13,9)
Antibiotika zur systemischen Anwendung	12 (14,5)	7 (17,9)	19 (15,6)
Kalziumkanal-Blocker	12 (14,5)	2 (5,1)	14 (11,5)
Ophthalmika	12 (14,5)	2 (5,1)	14 (11,5)
Kortikosteroide zur systemischen Anwendung	11 (13,3)	1 (2,6)	12 (9,8)
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	11 (13,3)	4 (10,3)	15 (12,3)
Mineralstoffe	11 (13,3)	2 (5,1)	13 (10,7)
Psycholeptika	11 (13,3)	8 (20,5)	19 (15,6)
Psychoanalytika	10 (12,0)	8 (20,5)	18 (14,8)
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	9 (10,8)	4 (10,3)	13 (10,7)

Therapeutische Klasse, Stufe 2 Bei ≥ 10 % der Safety-Population eingesetzte Wirkstoffe¹	Vimsetinib (N = 83) n (%)	Placebo (N = 39) n (%)	Gesamt (N = 122) n (%)
Mittel gegen Obstipation	8 (9,6)	2 (5,1)	10 (8,2)
Antianämika	6 (7,2)	2 (5,1)	8 (6,6)
Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	5 (6,0)	5 (12,8)	10 (8,2)
Arzneimittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	5 (6,0)	4 (10,3)	9 (7,4)
Emollientia und Hautschutzmittel	6 (7,2)	1 (2,6)	7 (5,7)
Andere Gynäkologika	5 (6,0)	2 (5,1)	7 (5,7)
Schilddrüsenterapeutika	5 (6,0)	2 (5,1)	7 (5,7)
Aknemittel	4 (4,8)	0 (0,0)	4 (3,3)
Antithrombotische Mitte	4 (4,8)	2 (5,1)	6 (4,9)
Antidiabetika	4 (4,8)	2 (5,1)	6 (4,9)
Allgemeine Nährstoffe	4 (4,8)	0 (0,0)	4 (3,3)
Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel	4 (4,8)	1 (2,6)	5 (4,1)
Lokale Mittel bei Gelenk- und Muskelschmerzen	4 (4,8)	1 (2,6)	5 (4,1)
Nicht näher bezeichnete pflanzliche und traditionelle Arzneimittel	4 (4,8)	0 (0,0)	4 (3,3)
Antipruritika, einschließlich Antihistaminika, Anästhetika etc.	3 (3,6)	0 (0,0)	3 (2,5)
Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	3 (3,6)	0 (0,0)	3 (2,5)
Betablocker oder Beta-Rezeptorenblocker	3 (3,6)	3 (7,7)	6 (4,9)
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	3 (3,6)	0 (0,0)	3 (2,5)
Impfstoffe	3 (3,6)	1 (2,6)	4 (3,3)
Antibiotika und Chemotherapeutika (dermatologische Anwendung)	2 (2,4)	0 (0,0)	2 (1,6)
Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva	2 (2,4)	1 (2,6)	3 (2,5)
Antimykotika (dermatologische Anwendung)	2 (2,4)	0 (0,0)	2 (1,6)
Antigichtmittel	2 (2,4)	0 (0,0)	2 (1,6)
Digestiva, einschließlich Enzyme	2 (2,4)	0 (0,0)	2 (1,6)
Mittel bei funktionellen Gastrointestinaltrakt-Störungen	2 (2,4)	2 (5,1)	4 (3,3)
Rhinologika	2 (2,4)	1 (2,6)	3 (2,5)

Therapeutische Klasse, Stufe 2 Bei ≥ 10 % der Safety-Population eingesetzte Wirkstoffe¹	Vimsetinib (N = 83) n (%)	Placebo (N = 39) n (%)	Gesamt (N = 122) n (%)
Urologika	2 (2,4)	3 (7,7)	5 (4,1)
Anästhetika	1 (1,2)	1 (1,2)	2 (1,6)
Antiepileptika	1 (1,2)	1 (1,2)	2 (1,6)
Antihypertonika	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,8)
Antineoplastische Mittel	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,8)
Antiadiposita, außer Diätprodukte	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,8)
Psoriatica	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,8)
Antiseptika und Desinfektionsmittel	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,8)
Husten- und Erkältungspräparate	1 (1,2)	3 (7,7)	4 (3,3)
Endokrine Therapeutika	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,8)
Gynäkologische Antiinfektiva und Antiseptika	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,8)
Muskelrelaxanzien	1 (1,2)	1 (1,2)	2 (1,6)
Andere Dermatika	1 (1,2)	1 (1,2)	2 (1,6)
Andere Mittel bei Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,8)
Andere Mittel für das Nervensystem	1 (1,2)	1 (1,2)	2 (1,6)
Stomatologika	1 (1,2)	1 (1,2)	2 (1,6)
Antiparkinsonmittel oder Parkinsonmittel	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (0,8)
Antihämorrhagika	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (0,8)
Antimykotika zur systemischen Anwendung	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (0,8)
Arzneimittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (0,8)
Immunsuppressiva	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (0,8)

1) Es erfolgt eine namentliche Nennung aller Wirkstoffe, welche bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm als Begleitmedikation während der randomisierten Studienphase angewendet wurden. Eine weitere Aufschlüsselung aller eingesetzten Wirkstoffe kann Tabelle 14.1.6.2.1 des Studienberichtes der Studie MOTION entnommen werden [43].

Im Fall eines Abbruchs der Studienmedikation erfolgten die in Tabelle 4-19 angegebenen Folgetherapien. Insgesamt brachen 10,8 % der Patienten in der Vimsetinib-Gruppe und 12,8 % der Patienten in der Placebo-Gruppe die randomisierte Studienphase ab. Während in der Placebo-Gruppe keiner dieser Patienten eine anschließende Behandlung des TGCT erhielt, wurde ein Drittel der Patienten (3 Patienten) in der Vimsetinib-Gruppe anschließend hinsichtlich seines TGCT behandelt. Die Behandlung bestand in 2 Fällen aus einem chirurgischen Eingriff und in einem Fall in einer systemischen Therapie mit Imatinib.

Tabelle 4-19: Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation in der randomisierten Studienphase (Safety-Population)

	Vimsetinib (N = 83) n (%)	Placebo (N = 39) n (%)	Gesamt (N = 122) n (%)
Patienten, die die randomisierte Studienphase abgebrochen haben ¹	9 (10,8)	5 (12,8)	14 (11,5)
Patienten, die anschließend eine Behandlung des TGCT erhielten ²	3 (33,3)	0 (0,0)	3 (21,4)
<i>Strahlentherapie</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>chirurgischer Eingriff</i>	2 (22,2)	0 (0,0)	2 (14,3)
<i>systemische Therapie</i>	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (7,1)
<i>Imatinib</i>	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (7,1)

1) Der Prozentsatz basiert auf der Anzahl der Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.
 2) Der Prozentsatz basiert auf der Anzahl der Patienten, die die Behandlung während der randomisierten Studienphase abgebrochen haben.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation der Studie MOTION sowie die Versorgungssituation sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

So entfiel der Großteil der Studienpopulation mit ca. 65 % auf die Ethnie „weiß“. Zugleich nahmen etwa 72 % der Patienten an einem Standort in Europa teil, wobei 6,5 % der Studienteilnehmer an einem deutschen Studienzentrum teilnahmen. Somit ist insgesamt von einer Übertragbarkeit der Versorgungssituation auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Das durchschnittliche Alter der Patienten in der Studienpopulation betrug bei Studieneinschluss 43,4 Jahre. Dies war mit dem mittleren Alter der Patienten der multinationalen, prospektiven Beobachtungsstudie TOPP (TGCT Observational Platform Project; N=155) vergleichbar, an welcher Krankenhäuser und tertiäre Sarkomzentren aus 6 europäischen Ländern (Österreich, Frankreich, Deutschland, Italien, den Niederlanden und Spanien) beteiligt waren. Das Durchschnittsalter der in der Beobachtungsstudie TOPP eingeschlossenen Patienten lag bei 44,5 Jahren [44]. Zugleich zeigt sich eine Vergleichbarkeit des mittleren Alters der Teilnehmer der Studie MOTION mit einer retrospektiven Analyse von Patienten mit nodulärer TGCT auf Grundlage des histopathologischen Arthritisregisters der Deutschen Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie. Der Altersdurchschnitt der deutschen Patienten mit nodulärer TGCT betrug dabei 47,2 Jahre [45].

Ebenfalls weist die Population der Studie MOTION eine auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare Geschlechterverteilung auf. So bestand die Studienpopulation aus ca. 41 % männlichen und 59 % weiblichen Patienten. Dies deckt sich mit der Verteilung in der Beobachtungsstudie TOPP, in welcher die untersuchte Studienpopulation zu 38 % männlich und 62 % weiblich war [44]. Ferner liegt eine Vergleichbarkeit der Geschlechterverteilung in der Studie MOTION mit der oben genannten

retrospektiven Analyse von Patienten mit nodulärer TGCT auf Grundlage des histopathologischen Arthritisregisters der Deutschen Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie vor. Der Anteil weiblicher Patienten lag dabei bei 57,5 % [45].

Insgesamt betrachtet kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Studien auf den Versorgungskontext assoziiert ist, grundsätzlich sehr gut auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind.

Datenschnitte

Im Rahmen der Studie MOTION wurden bis zum jetzigen Zeitpunkt insgesamt 3 Datenschnitte durchgeführt.

Der primäre Datenschnitt erfolgte am 22.08.2023 und enthält die vollständigen Daten ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur Woche 25 und somit bis zum Ende der randomisierten Studienphase. Der primäre Datenschnitt wurde für die Erstellung des im Zuge des Zulassungsantrags eingereichten Studienberichtes sowie für die im vorliegenden Dossier darstellten Analysen der randomisierten Studienphase herangezogen.

Darüber hinaus war ein 2. Datenschnitt präspezifiziert, welcher am 22.02.2024 erfolgte. Dieser Datenschnitt wurde im vorliegenden Dossier als Basis für die dargestellten Analysen zu Woche 49 (einarmige Studienphase) verwendet. Im Verlauf des Zulassungsverfahrens wurde auf Wunsch der EMA ein 3. Datenschnitt am 22.02.2025 durchgeführt, welcher im vorliegenden Dossier für die dargestellten Analysen zur EOT- bzw. zur letzten bekannten Visite herangezogen wurde.

Studiendauer

Im Folgenden ist in Tabelle 4-20 die jeweilige Studiendauer zum genannten Erhebungszeitpunkt dargestellt. Zu Woche 25, welche dem Ende der randomisierten Studienphase entspricht, zeigen sich mit 24,3 Wochen in der Vimsetinib- und 24,1 Wochen in der Placebo-Gruppe keine relevanten Unterschiede in der Studiendauer. Für die darauffolgende einarmige Studienphase werden ausschließlich die ursprünglich auf Vimsetinib randomisierten Patienten berücksichtigt, um eine Betrachtung der Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit zu ermöglichen. Dabei zeigt sich zum Erhebungszeitpunkt Woche 49 eine mittlere Studiendauer von 46,8 Wochen und zur EOT- bzw. letzten bekannte Visite eine mittlere Studiendauer von 106,1 Wochen.

Tabelle 4-20: Studiendauer in der ITT-Population in der Studie MOTION

Erhebungszeitpunkt: Woche 25		
Gruppe	Vimsetinib (N = 83)	Placebo (N = 40)
n	83	40
Mittelwert (Standardabweichung)	25,0 (3,3)	24,6 (8,2)
Median	24,3	24,1
Min; Max	18; 47	0; 50
Erhebungszeitpunkt: Woche 49		
Gruppe	Vimsetinib (N = 83)	
n	83	
Mittelwert (Standardabweichung)	46,8 (6,53)	
Median	49,0	
Min; Max	19; 49	
Erhebungszeitpunkt: EOT- bzw. letzte bekannte Visite		
Gruppe	Vimsetinib (N = 83)	
n	83	
Mittelwert (Standardabweichung)	106,1 (35,74)	
Median	109,7	
Min; Max	19; 156	

Analysepopulation: ITT-Population. Zu Woche 49 sowie zur EOT- bzw. letzten bekannten Visite werden ausschließlich die ursprünglich auf Vimsetinib randomisierten Patienten berücksichtigt, um eine Betrachtung der Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit zu ermöglichen.

EOT: Ende der Behandlung (end of treatment); N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population (ITT-Population); n: Anzahl der analysierten Patienten

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuweisung	Verblindung			Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung		
MOTION	ja	ja	ja ¹ /nein ²	ja ¹ /nein ²	ja	ja	niedrig
1) randomisierte Studienphase; 2) einarmige Studienphase							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MOTION handelt es sich um eine interventionelle, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Vimseltinib bei erwachsenen Patienten mit symptomatischen TGCT, bei denen chirurgische Optionen ausgeschöpft sind oder zu einer inakzeptablen Morbidität oder Behinderung führen würden.

Die teilnehmenden Patienten, das gesamte Personal an den Studienzentren, einschließlich des Prüfarztes, der Monitor der Prüfstelle und das Studienteam waren zu Studienbeginn und während der für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen, randomisierten Studienphase gegenüber der Studienmedikation verblindet.

Diese wurden hinsichtlich der Behandlungszuweisung eines bestimmten Teilnehmers entblendet, wenn die Erkrankung des Patienten auf der Grundlage der IRR fortgeschritten war oder wenn der Patient Woche 25 erreicht und die Bewertungen am Ende der randomisierten Studienphase abgeschlossen hatte.

Die Randomisierung im Verhältnis 2:1 (Vimseltinib versus Placebo) erfolgte mittels Interactive Response Technology (IRT) stratifiziert nach Tumorlokalisation (untere Gliedmaßen / alle anderen) und Region (USA / Rest der Welt).

Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Zudem gibt es keine Hinweise auf sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse geführt haben könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird folglich als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Endpunkt untersucht in der Studie MOTION
Mortalität	
Gesamtsterblichkeit	Ja (Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst)
Morbidität	
Schmerzen gemessen mittels BPI	Ja
Körperliche Funktionsfähigkeit gemessen mittels PROMIS-PF	Ja
ROM	Ja
Steifigkeit gemessen mittels NRS für stärkste Steifigkeit	Ja
Schweregrad der Erkrankung gemessen mittels PGIS	Ja
Veränderung des Gesundheitszustandes gemessen mittels PGIC	Ja
Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D-5L VAS	Ja
Tumoransprechen ¹	Ja
Sicherheit	
UE	Ja
Schwere UE	Ja
SUE	Ja
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE	Ja
Todesfälle aufgrund von UE	Ja

1) Zum Zweck der Beurteilung der Wirksamkeit erfolgt eine ergänzende Darstellung des Endpunktes Tumoransprechen (ORR sowie DOR).

BPI: Brief Pain Inventory; DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response); EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension Five-Level; NRS: numerische Bewertungsskala (numeric rating scale); ORR: objektive Ansprechraten (objective response rate); PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PROMIS-PF: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System – Physical Function; ROM: Bewegungsumfang (range of motion); SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT MOTION

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwer UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

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

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

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

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

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

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

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Gesamtsterblichkeit

Studie	Operationalisierung
MOTION	In der Studie MOTION wurde die Sterblichkeit im Rahmen der Sicherheitserhebung (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.3) dokumentiert.

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtsterblichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktgeber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOTION	Nicht zutreffend; die Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheitserhebung in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 dargestellt.					
ITT: Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend; die Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheitserhebung in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 dargestellt.

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

In der randomisierten Phase der Studie MOTION wurden weder unter Vimsetinib noch unter Placebo Todesfälle beobachtet. Da das Gesamtüberleben im Rahmen der Sicherheitsendpunkte erhoben wurde, sind alle weiteren Details in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 dargestellt.

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

Nicht zutreffend; die Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheitserhebung in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 dargestellt. Zudem liegt für die Bewertung von Vimsetinib ausschließlich die Studie MOTION vor. Dementsprechend wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 Schmerzen gemessen mittels BPI

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Schmerzen gemessen mittels BPI

Studie	Operationalisierung
MOTION	<p>Der Fragebogen BPI ist ein validiertes Instrument zur Erhebung von Ausmaß und Auswirkung von Schmerzen [25]. Beim BPI-SF handelt sich um einen neunteiligen Fragebogen, der die Schwere und die Auswirkungen von Schmerzen in mehreren Dimensionen bewertet.</p> <p>In der Studie MOTION werden 2 dieser Fragen („stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ und „durchschnittlicher Schmerz“) als einzelne Items erhoben. Beide Items verfügen über eine hohe Test-Retest-Reliabilität und erfüllen die Anforderungen an Inhalts- und Konstruktvalidität [25, 26]. Bei beiden Fragen bewerten die Patienten ihre Schmerzen auf einer NRS von 0 bis 10, wobei 0 für „keine Schmerzen“ und 10 für „unvorstellbar starke Schmerzen“ steht.</p> <p>Im vorliegenden Dossier wurden zur Beurteilung der Schmerzen folgende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücklaufquoten der NRS für stärkste Schmerzen / durchschnittliche Schmerzen des BPI • Veränderung der Skalenwerte der NRS für stärkste Schmerzen / durchschnittliche Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert • Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für stärkste Schmerzen / durchschnittliche Schmerzen des BPI, ohne eine Zunahme des Gebrauchs narkotischer Analgetika um 30 % oder mehr • Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für stärkste Schmerzen / durchschnittliche Schmerzen des BPI, unabhängig vom Gebrauch narkotischer Analgetika <p>Erhebungszeitraum:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für den direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Vimseltnib (+ BSC) und der Vergleichstherapie Placebo (+ BSC) wurde der vorliegende Endpunkt ab Baseline (Woche 0) bis zum Ende der randomisierten Studienphase (Woche 25) erhoben. • Ergänzend dazu wurde der vorliegende Endpunkt für die langfristige Beurteilung der Wirksamkeit von Vimseltnib während der darauffolgenden einarmigen Studienphase erhoben und die Ergebnisse im vorliegenden Dossier deskriptiv dargestellt. <p>Analysepopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte Studienphase: ITT-Population, bestehend aus allen randomisierten Patienten. Die Analysen wurden entsprechend der randomisierten Behandlung durchgeführt. • Einarmige Studienphase: Patienten, welche sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimseltnib erhalten haben. <p>BPI: Brief Pain Inventory; BSC: Best-Supportive-Care; ITT: Intention-to-treat; NRS: numerische Bewertungsskala (numeric rating scale); SF: Short Form</p>

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schmerzen gemessen mittels BPI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOTION	niedrig	ja ¹	ja ¹	ja	ja	niedrig ¹

1) Bezogen auf die randomisierte Studienphase. Während der anschließenden einarmigen Studienphase erhielten alle in der Studie verbliebenen Patienten Vismeltinib in unverblindeter Form.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Alle Patienten sowie das gesamte Studienpersonal, einschließlich des Prüfarztes, des Studienmonitors und des Studienteams, waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Darstellung erfolgt ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zudem liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerzen gemessen mittels BPI“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden sind die Ergebnisse des Endpunktes „Schmerzen gemessen mittels BPI“ während der randomisierten Studienphase wiedergegeben. Relevant bei der Auswertung patientenberichteter Endpunkte sind die Rücklaufquoten der entsprechenden Fragebögen. Grundsätzlich erfolgt dabei die Berechnung der Rücklaufquoten aus der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die den Fragebogen zu den entsprechenden Erhebungszeitpunkten ausgefüllt haben, dividiert durch den Nenner. Im vorliegenden Dossier wurden die Rücklaufquoten anhand von 2 verschiedenen Methoden berechnet, bei denen jeweils unterschiedliche Kriterien zur Bestimmung des Nenners (N) verwendet wurden:

- N^a = Anzahl der Patienten zu Baseline (ITT-Population)
- N^b = Anzahl der Patienten aus der ITT-Population, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie waren

Die Verwendung von N^b wird dabei grundsätzlich als zu bevorzugende Methode betrachtet. Die ITT-Population (N^a) umfasst alle initial randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob

sie die Studie abgebrochen haben, verstorben sind oder nicht mehr teilnahmebereit sind. Patienten, die die Studie bereits verlassen haben, können den Fragebogen physikalisch nicht ausfüllen. Ihre Einbeziehung in den Nenner verringert die Rücklaufquote künstlich und unterschätzt damit die tatsächliche Rücklaufquote. Daher ist die Verwendung adjustierter Rücklaufquoten zu bevorzugen, wobei nur Patienten berücksichtigt werden, die zum Erhebungszeitpunkt noch aktiv in der Studie waren. Somit wird die praktische Machbarkeit der Datenerhebung widergespiegelt.

Die Rücklaufquoten für die beiden erhobenen BPI-Domänen „stärkste Schmerzen“ und „durchschnittliche Schmerzen“ sind in Tabelle 4-27 dargestellt. Diese liegen für beide Domänen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 70 %. Die Stichprobe ist somit repräsentativ. Zudem betragen die Unterschiede der Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen weniger als 15 %. Folglich liegen keine systematischen Unterschiede in der Beantwortung der Fragebögen vor. Zusammenfassend bietet die Studie MOTION eine robuste Datengrundlage für die Bewertung von Schmerzen anhand des BPI.

Tabelle 4-27: Rücklaufquoten (Patienten in Analyse) des BPI während der randomisierten Studienphase

Erhebungszeitpunkt	Vimsetlinib		Placebo	
	n/N ^a (%)	n/N ^b (%)	n/N ^a (%)	n/N ^b (%)
BPI-Domäne: stärkste Schmerzen				
Woche 0 ¹	83/83 (100,0)	83/83 (100,0)	40/40 (100,0)	40/40 (100,0)
Woche 5	80/83 (96,4)	80/83 (96,4)	38/40 (95,0)	38/39 ³ (97,4)
Woche 9	82/83 (98,8)	82/83 (98,8)	38/40 (95,0)	38/38 (100,0)
Woche 13	77/83 (92,8)	77/83 (92,8)	35/40 (87,5)	35/38 (92,1)
Woche 17	75/83 (90,4)	75/83 (90,4)	34/40 (85,0)	34/37 (91,9)
Woche 21	73/83 (88,0)	73/81 ³ (90,1)	35/40 (87,5)	35/37 (94,6)
Woche 25 ²	68/83 (81,9)	68/80 (85,0)	31/40 (77,5)	31/37 (83,8)
BPI-Domäne: durchschnittliche Schmerzen				
Woche 0 ¹	83/83 (100,0)	83/83 (100,0)	40/40 (100,0)	40/40 (100,0)
Woche 5	80/83 (96,4)	80/83 (96,4)	38/40 (95,0)	38/39 (97,4)
Woche 9	82/83 (98,8)	82/83 (98,8)	38/40 (95,0)	38/38 (100,0)
Woche 13	77/83 (92,8)	77/83 (92,8)	35/40 (87,5)	35/38 (92,1)
Woche 17	75/83 (90,4)	75/83 (90,4)	34/40 (85,0)	34/37 (91,9)
Woche 21	73/83 (88,0)	73/81 (90,1)	35/40 (87,5)	35/37 (94,6)
Woche 25 ¹	68/83 (81,9)	68/80 (85,0)	31/40 (77,5)	31/37 (83,8)

Erhebungszeitpunkt	Vimsetinib		Placebo	
	n/N ^a (%)	n/N ^b (%)	n/N ^a (%)	n/N ^b (%)
1) Woche 0 entspricht Baseline; 2) Woche 25 entspricht dem Ende der randomisierten Studienphase; 3) Zum angegebenen Zeitpunkt wurde in der angegebenen Gruppe jeweils ein Patient inkludiert, welcher nach Studienende die entsprechenden BPI-Werte berichtet hat (jedoch keine weiteren patientenberichteten Endpunkte).				
BPI: Brief Pain Inventory; N ^a : Anzahl der Patienten zu Baseline (ITT-Population); N ^b : Anzahl der Patienten aus der ITT-Population, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie waren; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden Daten				

Für die Bewertung möglicher Behandlungsunterschiede in Bezug auf die Schmerzreduktion, erfolgte zum einen eine Betrachtung der Veränderung der Skalenwerte der NRS für stärkste bzw. durchschnittliche Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase. Zum anderen wurden Responderanalysen der NRS für stärkste bzw. durchschnittliche Schmerzen des BPI zu Woche 25 durchgeführt. Die Ergebnisse der aufgeführten Analysen sind im Folgenden dargestellt.

Veränderung der Skalenwerte der NRS für stärkste bzw. durchschnittliche Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase

Die Ergebnisse für die Veränderung der Skalenwerte der NRS für stärkste bzw. durchschnittliche Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase zeigen für beide untersuchten BPI-Domänen eine signifikante Verbesserung unter Vimsetinib im Vergleich zur Placebo-Behandlung.

Wie Tabelle 4-28 entnommen werden kann, zeigt sich für die BPI-Domäne „stärkste Schmerzen“ eine LSMD [95-%-KI] von -1,2 [-1,8; -0,6] mit $p < 0,0001$. Die standardisierte Mittelwertsdifferenz Hedges' g [95-%-KI] beträgt dabei -0,790 [-1,180; -0,399]. Somit liegt das 95-%-KI des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von [-0,2; 0,2]. Folglich ist der Effekt als klinisch relevant einzustufen.

Für die BPI-Domäne „durchschnittliche Schmerzen“ ergibt sich eine LSMD [95-%-KI] von -1,0 [-1,6; -0,5] mit $p = 0,0001$, wobei das Hedges' g [95-%-KI] -0,761 [-1,151; -0,3719] beträgt. Somit liegt das 95-%-KI des Hedges' g ebenfalls vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von [-0,2; 0,2], sodass der Effekt als klinisch relevant zu bewerten ist.

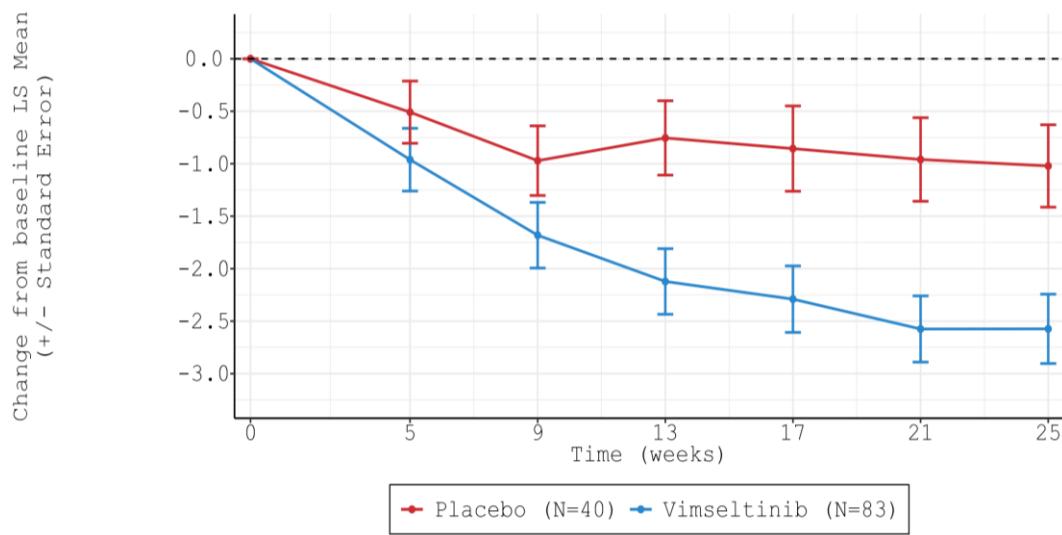
Zur weiteren Visualisierung wurde die Veränderung der LS MW (Mittelwerte) der NRS für stärkste bzw. durchschnittliche Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase in Abbildung 4-4 graphisch dargestellt, wobei der klare Behandlungsunterschied zugunsten von Vimsetinib weiter verdeutlicht wird.

Tabelle 4-28: Ergebnisse der Studie MOTION für die Veränderung der Skalenwerte der NRS für stärkste bzw. durchschnittliche Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase

Erhebungszeitpunkt	Vimsetinib (N = 83)					Placebo (N = 40)					Vimsetinib versus Placebo	
	n	n ^c	MW (SD)	Δ MW (SD)	Δ LS MW (SE)	n	n ^c	MW (SD)	Δ MW (SD)	Δ LS MW (SE)	LSMD [95-%-KI] p-Wert	Hedges' g [95-%-KI]
Veränderung des Skalenwertes der NRS für stärkste Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase												
Woche 0 ¹	83	N/A	5,5 (2,11)	N/A	N/A	40	N/A	6,0 (1,78)	N/A	N/A	N/A	N/A
Woche 5	80	N/A	4,9 (2,14)	-0,6 (1,53)	-1,0 (0,30)	38	N/A	5,7 (1,80)	-0,3 (1,06)	-0,5 (0,30)	n.b.	n.b.
Woche 9	82	N/A	4,2 (2,12)	-1,3 (1,90)	-1,7 (0,31)	38	N/A	5,3 (2,00)	-0,7 (1,42)	-1,0 (0,33)	n.b.	n.b.
Woche 13	77	N/A	3,8 (2,25)	-1,6 (1,98)	-2,1 (0,31)	35	N/A	5,5 (1,87)	-0,6 (1,62)	-0,8 (0,35)	n.b.	n.b.
Woche 17	75	N/A	3,7 (2,18)	-1,9 (2,08)	-2,3 (0,32)	34	N/A	5,2 (1,98)	-0,8 (2,00)	-0,9 (0,41)	n.b.	n.b.
Woche 21	73	N/A	3,4 (2,21)	-2,2 (2,17)	-2,6 (0,32)	35	N/A	5,1 (2,05)	-0,8 (1,99)	-1,0 (0,40)	n.b.	n.b.
Woche 25 ²	68	N/A	3,3 (2,23)	-2,2 (2,24)	-2,6 (0,33)	31	N/A	4,9 (1,93)	-1,0 (1,92)	-1,0 (0,39)	n.b.	n.b.
Gesamteffekt der Behandlung	N/A	83	N/A	N/A	-2,0 (0,30)	N/A	39	N/A	N/A	-0,8 (0,34)	-1,2 [-1,8; -0,6] <0,0001	-0,790 [-1,180; -0,399]

Erhebungszeitpunkt	Vimsetinib (N = 83)					Placebo (N = 40)					Vimsetinib versus Placebo	
	n	n'	MW (SD)	Δ MW (SD)	Δ LS MW (SE)	n	n'	MW (SD)	Δ MW (SD)	Δ LS MW (SE)	LSMD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Veränderung des Skalenwertes der NRS für durchschnittliche Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase												
Woche 0 ¹	83	N/A	4,6 (2,00)	N/A	N/A	40	N/A	5,2 (1,96)	N/A	N/A	N/A	N/A
Woche 5	80	N/A	4,1 (2,08)	-0,5 (1,25)	-0,9 (0,26)	38	N/A	4,8 (1,99)	-0,3 (0,80)	-0,6 (0,24)	n.b.	n.b.
Woche 9	82	N/A	3,4 (2,01)	-1,2 (1,64)	-1,6 (0,27)	38	N/A	4,5 (2,25)	-0,6 (1,18)	-1,0 (0,28)	n.b.	n.b.
Woche 13	77	N/A	3,1 (2,07)	-1,5 (1,73)	-2,0 (0,28)	35	N/A	4,5 (1,96)	-0,6 (1,47)	-0,9 (0,31)	n.b.	n.b.
Woche 17	75	N/A	2,9 (1,95)	-1,8 (1,89)	-2,2 (0,29)	34	N/A	4,3 (2,07)	-0,7 (1,91)	-0,9 (0,37)	n.b.	n.b.
Woche 21	73	N/A	2,7 (1,98)	-2,0 (1,98)	-2,4 (0,29)	35	N/A	4,4 (2,21)	-0,7 (1,89)	-0,9 (0,36)	n.b.	n.b.
Woche 25 ²	68	N/A	2,5 (2,07)	-2,0 (2,05)	-2,4 (0,30)	31	N/A	4,1 (2,05)	-0,8 (1,88)	-1,0 (0,36)	n.b.	n.b.
Gesamteffekt der Behandlung	N/A	83	N/A	N/A	-1,9 (0,27)	N/A	39	N/A	N/A	-0,9 (0,30)	-1,0 [-1,6; -0,5] 0,0001	-0,761 [-1,151; -0,3719]
<i>Analysepopulation: ITT-Population</i>												
<i>Die Analysen basieren auf einem MMRM unter Verwendung des Sandwich-Schätzers zur Schätzung der Varianz-Kovarianz-Matrix. Die abhängige Variable war dabei die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. Jedes dieser Modelle enthielt feste Effekte für die Behandlungsgruppe, den Zeitpunkt sowie die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt. Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorlokalisation und Region. Zudem wurde für den Ausgangswert des entsprechenden Endpunkts als Co-Faktor adjustiert.</i>												
<i>Ein Hedges' g < 0 stellt einen Vorteil von Vimsetinib dar.</i>												
1) Woche 0 entspricht Baseline; 2) Woche 25 entspricht dem Ende der randomisierten Studienphase												
BPI: Brief Pain Inventory; LS: Least Squares; LSMD: Least Squared Mean Difference; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden Daten; n': Anzahl der analysierten Patienten; N/A: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechnet; NRS: numerische Bewertungsskala (numeric rating scale); SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error)												

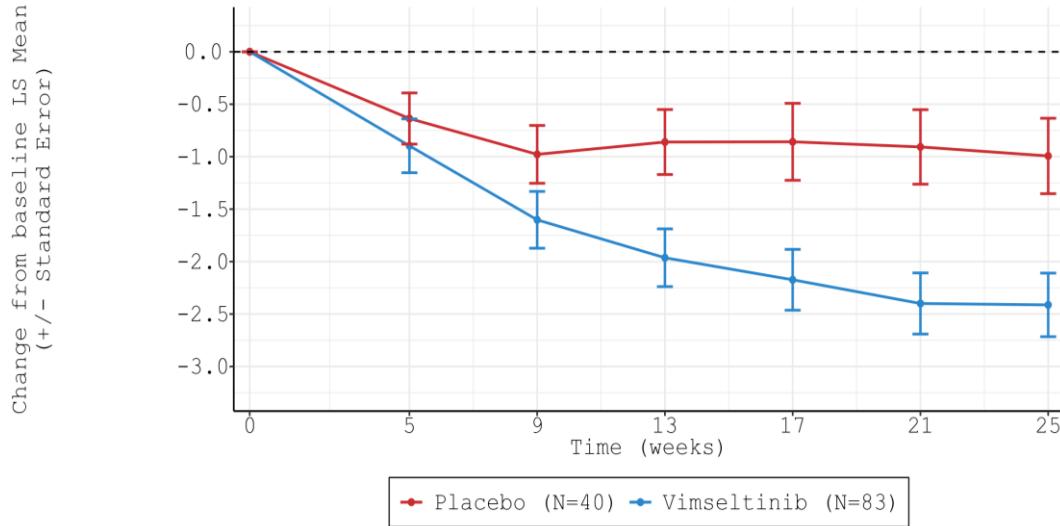
a)



Subjects with data

Vimsetinib	83	80	82	77	75	73	68
Placebo	40	38	38	35	34	35	31

b)



Subjects with data

Vimsetinib	83	80	82	77	75	73	68
Placebo	40	38	38	35	34	35	31

Abbildung 4-4: Veränderung der Skalenwerte der NRS für stärkste bzw. durchschnittliche Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase
a) stärkste Schmerzen; b) durchschnittliche Schmerzen

Responderanalysen der NRS für stärkste bzw. durchschnittliche Schmerzen des BPI zu Woche 25

Die Responderanalysen der NRS für stärkste bzw. durchschnittliche Schmerzen des BPI zu Woche 25 bestätigen den signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Vismeltnib im Hinblick auf die mittels BPI gemessenen Schmerzen (vgl. Tabelle 4-29). Dabei wurde für die BPI-Domäne „stärkste Schmerzen“ und „durchschnittliche Schmerzen“ das Ansprechen mit einer Verbesserung im mittleren Wert der entsprechenden NRS um mindestens 30 % untersucht. Dies erfolgte zum einen unter der Bedingung, dass keine gleichzeitige Zunahme des Gebrauchs narkotischer Analgetika um 30 % oder mehr vorlag. Zum anderen wurde das Ansprechen in beiden Domänen unabhängig vom Gebrauch narkotischer Analgetika bewertet. Die Ergebnisse der Responderanalysen zeigen für die jeweilige Domäne identische Ergebnisse unabhängig vom Einbezug des Gebrauchs narkotischer Analgetika. So ergibt sich für das Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für stärkste Schmerzen des BPI zu Woche 25 in beiden Fällen ein signifikanter Vorteil für Vismeltnib mit einem RR [95-%-KI] von 2,102 [1,133; 3,900] mit p = 0,0185. Für das Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für durchschnittliche Schmerzen des BPI zu Woche 25 zeigt sich ebenfalls in beiden Fällen ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vismeltnib mit einem RR [95-%-KI] von 1,813 [1,049; 3,136] mit p = 0,0332.

Tabelle 4-29: Ergebnisse der Studie MOTION für das Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für stärkste bzw. durchschnittliche Schmerzen des BPI zu Woche 25

Endpunkt	Vismeltnib (N = 83)	Placebo (N = 40)	Vismeltnib versus Placebo		
	n (%)	n (%)	RR [95-%-KI] p-Wert	OR [95-%-KI] p-Wert	RD [95-%-KI]
BPI-Domäne: stärkste Schmerzen					
Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für stärkste Schmerzen des BPI zu Woche 25, ohne eine Zunahme des Gebrauchs narkotischer Analgetika um 30 % oder mehr	40 (48,2)	9 (22,5)	2,102 [1,133; 3,900] 0,0185	3,207 [1,351; 7,609] 0,0082	0,262 [0,095; 0,428]
Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für stärkste Schmerzen des BPI zu Woche 25, unabhängig vom Gebrauch narkotischer Analgetika	40 (48,2)	9 (22,5)	2,102 [1,133; 3,900] 0,0185	3,207 [1,351; 7,609] 0,0082	0,262 [0,095; 0,428]

Endpunkt	Vimsetinib (N = 83)	Placebo (N = 40)	Vimsetinib versus Placebo		
	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]
BPI-Domäne: durchschnittliche Schmerzen					
Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für durchschnittliche Schmerzen des BPI zu Woche 25, ohne eine Zunahme des Gebrauchs narkotischer Analgetika um 30 % oder mehr	42 (50,6)	11 (27,5)	1,813 [1,049; 3,136] 0,0332	2,687 [1,183; 6,105] 0,0182	0,235 [0,061; 0,410]
Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für durchschnittliche Schmerzen des BPI zu Woche 25, unabhängig vom Gebrauch narkotischer Analgetika	42 (50,6)	11 (27,5)	1,813 [1,049; 3,136] 0,0332	2,687 [1,183; 6,105] 0,0182	0,235 [0,061; 0,410]
<p><i>Analysepopulation: ITT-Population</i></p> <p>Zur Schätzung des RR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes wurde eine log-binomiale Regression verwendet. Die Schätzung des OR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes erfolgte mittels logistischer Regression. Die RD und das entsprechende 95-prozentige Wald-KI wurden anhand eines zweiseitigen CMH-Tests geschätzt.</p> <p>Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorlokalisation und Region.</p> <p>Fehlende Werte nach Baseline wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.</p> <p>Ein RR und OR > 1 bzw. eine RD > 0 stellen einen Vorteil von Vimsetinib dar.</p>					
<p>BPI: Brief Pain Inventory; CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten mit Ansprechen; NRS: numerische Bewertungsskala (numeric rating scale); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Zusammenfassend liegt demnach eine robuste Datengrundlage für den Nachweis eines signifikanten Behandlungsvorteils von Vimsetinib hinsichtlich der Schmerzreduktion vor.

Langfristig andauernde Reduktion von Schmerzen

Zur ergänzenden Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit über die randomisierte Studienphase hinaus, sind im Folgenden die Resultate der anschließenden einarmigen Studienphase zur Schmerzreduktion deskriptiv dargestellt. Dabei erfolgt eine Betrachtung für diejenigen Patienten, welche sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimsetinib erhalten haben.

Die Langzeit-Daten für die Veränderung des Skalenwertes der NRS für stärkste bzw. durchschnittliche Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert zeigen, dass die zum Ende der randomisierten Studienphase Vimsetinib-vermittelte Schmerzreduktion ebenfalls über den verlängerten Beobachtungszeitraum während der einarmigen Studienphase stabil blieb (vgl. Tabelle 4-30). So betrug die Veränderung des Skalenwertes der NRS für stärkste bzw. durchschnittliche Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25 im

Mittel -2,2 bzw. -2,0 Punkte (Placebo: -1,0 Punkte bzw. -0,8 Punkte) und verstärkte sich zu Woche 93 auf -2,8 bzw. -2,2 Punkte.

Tabelle 4-30: Langzeit-Daten für die Veränderung des Skalenwertes der NRS für stärkste bzw. durchschnittliche Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert

Erhebungszeitpunkt	Placebo (N = 40)		Vimeltnib (N = 83)	
	n	Δ MW (SD)	n	Δ MW (SD)
Langzeit-Daten für die Veränderung des Skalenwertes der NRS für stärkste Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert				
Woche 25 ¹	31	-1,0 (1,92)	68	-2,2 (2,24)
Woche 29 ²	N/A	N/A	55	-2,1 (2,26)
Woche 33 ²	N/A	N/A	54	-2,4 (2,02)
Woche 37 ²	N/A	N/A	50	-2,5 (2,28)
Woche 41 ²	N/A	N/A	47	-2,6 (2,26)
Woche 45 ²	N/A	N/A	51	-2,5 (2,41)
Woche 49 ²	N/A	N/A	44	-2,8 (2,34)
Woche 53 ²	N/A	N/A	32	-2,2 (2,70)
Woche 57 ²	N/A	N/A	30	-2,4 (2,97)
Woche 61 ²	N/A	N/A	31	-2,7 (2,89)
Woche 65 ²	N/A	N/A	21	-2,4 (2,81)
Woche 69 ²	N/A	N/A	21	-2,8 (2,52)
Woche 73 ²	N/A	N/A	27	-3,4 (2,48)
Woche 77 ²	N/A	N/A	22	-3,1 (2,93)
Woche 81 ²	N/A	N/A	21	-3,0 (2,80)
Woche 85 ²	N/A	N/A	21	-3,2 (2,31)
Woche 89 ²	N/A	N/A	19	-3,3 (2,63)
Woche 93 ²	N/A	N/A	19	-2,8 (2,88)
Langzeit-Daten für die Veränderung des Skalenwertes der NRS für durchschnittliche Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert				
Woche 25 ¹	31	-0,8 (1,88)	68	-2,0 (2,05)
Woche 29 ²	N/A	N/A	55	-2,1 (2,05)
Woche 33 ²	N/A	N/A	54	-2,3 (1,89)
Woche 37 ²	N/A	N/A	50	-2,4 (2,13)
Woche 41 ²	N/A	N/A	47	-2,5 (2,14)
Woche 45 ²	N/A	N/A	51	-2,2 (2,16)
Woche 49 ²	N/A	N/A	44	-2,5 (2,10)
Woche 53 ²	N/A	N/A	32	-2,0 (2,34)
Woche 57 ²	N/A	N/A	30	-2,3 (2,42)

Woche 61 ²	N/A	N/A	31	-2,4 (2,60)
Woche 65 ²	N/A	N/A	21	-2,1 (2,13)
Woche 69 ²	N/A	N/A	21	-2,3 (2,38)
Woche 73 ²	N/A	N/A	27	-2,8 (2,26)
Woche 77 ²	N/A	N/A	22	-2,5 (2,58)
Woche 81 ²	N/A	N/A	21	-2,9 (2,72)
Woche 85 ²	N/A	N/A	21	-3,1 (2,22)
Woche 89 ²	N/A	N/A	19	-2,6 (2,36)
Woche 93 ²	N/A	N/A	19	-2,2 (2,75)
<i>Analysepopulation: ITT-Population. In den dargestellten Analysen nach Woche 25 wurden diejenigen Patienten berücksichtigt, die sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimsetinib erhalten haben.</i>				
1) Ende der randomisierten Studienphase (vgl. Tabelle 4-28); 2) einarmige Studienphase				
BPI: Brief Pain Inventory; EOT: Ende der Behandlung (end of treatment); ITT: Intention-to-treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden Daten; N/A: nicht anwendbar; NRS: numerische Bewertungsskala (numeric rating scale); SD: Standardabweichung (standard deviation)				

Wie in Tabelle 4-31 dargestellt, bestätigen die Langzeit-Ergebnisse der Responderanalysen die langfristig andauernde Schmerzreduktion durch Vimsetinib. So blieben die Ansprechraten über den Verlauf der einarmigen Studienphase auf einem konstant hohen Niveau. Zwar zeigt sich eine leichte Reduktion der Ansprechraten von Woche 25 (48,2 % bzw. 50,6 %) zu Woche 49 (39,8 % in beiden Domänen), welche jedoch auf die durchgeführte Non-Responder-Imputation für Patienten, die die Behandlung vor Woche 49 abgebrochen haben, zurückzuführen ist. Dass dabei von keiner tatsächlichen Abnahme der schmerzreduzierenden Wirkung von Vimsetinib auszugehen ist, zeigen die Ergebnisse zum Erhebungszeitpunktes „EOT- bzw. letzte bekannte Visite“. Diese zeigen mit 47,0 % in der Domäne „stärkste Schmerzen“ bzw. 51,8 % in der Domäne „durchschnittliche Schmerzen“ vergleichbare Ansprechraten im Vergleich zur Erhebung zu Woche 25.

Tabelle 4-31: Langzeit-Daten für das Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für stärkste bzw. durchschnittliche Schmerzen des BPI

Endpunkt	Placebo (N = 40)	Vimsetinib (N = 83)		
	Woche 25 ¹	Woche 25 ¹	Woche 49 ²	EOT- bzw. letzte bekannte Visite ^{2,3}
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
BPI-Domäne: stärkste Schmerzen				
Langzeit-Daten für das Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für stärkste Schmerzen des BPI, ohne eine Zunahme des Gebrauchs narkotischer Analgetika um	9 (22,5)	40 (48,2)	33 (39,8)	N/A ⁴

30 % oder mehr				
Langzeit-Daten für das Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für stärkste Schmerzen des BPI, unabhängig vom Gebrauch narkotischer Analgetika	9 (22,5)	40 (48,2)	33 (39,8)	39 (47,0)
BPI-Domäne: durchschnittliche Schmerzen				
Langzeit-Daten für das Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für durchschnittliche Schmerzen des BPI, ohne eine Zunahme des Gebrauchs narkotischer Analgetika um 30 % oder mehr	11 (27,5)	42 (50,6)	33 (39,8)	N/A ⁴
Langzeit-Daten für das Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für durchschnittliche Schmerzen des BPI, unabhängig vom Gebrauch narkotischer Analgetika	11 (27,5)	42 (50,6)	33 (39,8)	43 (51,8)
<i>Analysepopulation: ITT-Population. In den dargestellten Analysen nach Woche 25 wurden diejenigen Patienten berücksichtigt, die sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimseltinib erhalten haben</i>				
1) Ende der randomisierten Studienphase (vgl. Tabelle 4-29); 2) einarmige Studienphase; 3) Erhebungszeitpunkt ist definiert als letzte während der Behandlung aufgezeichnete Visite von Patienten, die sich noch in Behandlung befinden oder EOT gemäß Protokoll oder Besuch in Zyklus 24, je nachdem, was zuerst eintritt; 4) Der Gebrauch narkotischer Analgetika wurde ausschließlich bis Zyklus 12 erfasst. Somit ist eine Berechnung des Parameters nicht möglich.				
BPI: Brief Pain Inventory; EOT: Ende der Behandlung (end of treatment); ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRS: numerische Bewertungsskala (numeric rating scale)				

Insgesamt bestehen hinsichtlich der in der einarmigen Studienphase erhobenen Daten Unsicherheiten aufgrund des offenen Studiendesigns und einer möglichen Verzerrung durch eine Verminderung der Rücklaufquoten. Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen ist jedoch, unter Berücksichtigung der gegebenen Unsicherheiten, von einer fortlaufenden Wirksamkeit von Vimseltinib im Hinblick auf eine nachhaltige Schmerzreduktion auszugehen.

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

Für die Bewertung von Vimseltinib liegt ausschließlich die Studie MOTION vor. Dementsprechend wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Entsprechend den Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 sind die Ergebnisse der Studie MOTION auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.2 Körperliche Funktionsfähigkeit gemessen mittels PROMIS-PF

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung der körperlichen Funktionsfähigkeit gemessen mittels PROMIS-PF

Studie	Operationalisierung																																																		
MOTION	<p>PROMIS ist ein standardisiertes System zur Messung von patientenberichteten Gesundheitsergebnissen, wobei verschiedene Gesundheitsdomänen erfasst werden können. Im Rahmen der Studie MOTION wurde die körperliche Funktionsfähigkeit anhand von 15 Fragen aus der standardisierten PROMIS-PF-Itembank bewertet. Dabei besitzt der PROMIS-PF 2 Skalen, die die körperliche Funktionsfähigkeit in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung erfassen. Die erste Skala umfasst 13 Fragen und ist an Patienten mit Tumoren in den unteren Extremitäten (z. B. Knie) gerichtet. Die zweite Skala umfasst 11 Fragen und richtet sich an Patienten mit Tumoren in den oberen Extremitäten (z. B. Finger). Dabei überschneiden sich 9 der PROMIS-PF-Fragen, d. h. sie sind sowohl in der Skala für die unteren als auch für die oberen Extremitäten enthalten. Eine Übersicht der in der Studie MOTION verwendeten Items des PROMIS-PF ist im Folgenden dargestellt:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Item</th><th>Untere Extremitäten</th><th>Oberen Extremitäten</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eine Stunde lang trainieren</td><td>X</td><td>X</td></tr> <tr> <td>Sich anziehen, einschließlich Schnürsenkel binden</td><td>X</td><td>X</td></tr> <tr> <td>Das Haus verlassen</td><td>X</td><td>X</td></tr> <tr> <td>Eine schwere Tür aufdrücken</td><td>X</td><td>X</td></tr> <tr> <td>Schwere Arbeiten im Haushalt verrichten</td><td>X</td><td>X</td></tr> <tr> <td>Einen Wäschekorb eine Treppe hinauftragen</td><td>X</td><td>X</td></tr> <tr> <td>Lebensmittel heben oder tragen</td><td>X</td><td>X</td></tr> <tr> <td>Bücken, knien oder sich bücken</td><td>X</td><td></td></tr> <tr> <td>Treppen steigen</td><td>X</td><td></td></tr> <tr> <td>Eine Stunde stehen</td><td>X</td><td></td></tr> <tr> <td>Einen Spaziergang von mindestens 15 Minuten machen</td><td>X</td><td></td></tr> <tr> <td>10 Pfund über die Schulter heben</td><td></td><td>X</td></tr> <tr> <td>Eine Glühbirne über dem Kopf austauschen</td><td></td><td>X</td></tr> </tbody> </table> <p>Zur Beantwortung der Fragen standen den Patienten die folgenden 2 verschiedenen 5-stufigen kategorialen Skalen zur Verfügung:</p> <table style="margin-left: 40px;"> <tr> <td>• 1 = kann nicht</td> <td>• 1 = kann nicht</td> </tr> <tr> <td>• 2 = mit großen Schwierigkeiten</td> <td>oder</td> <td>• 2 = ziemlich viel</td> </tr> <tr> <td>• 3 = mit einigen Schwierigkeiten</td> <td></td> <td>• 3 = etwas</td> </tr> </table>	Item	Untere Extremitäten	Oberen Extremitäten	Eine Stunde lang trainieren	X	X	Sich anziehen, einschließlich Schnürsenkel binden	X	X	Das Haus verlassen	X	X	Eine schwere Tür aufdrücken	X	X	Schwere Arbeiten im Haushalt verrichten	X	X	Einen Wäschekorb eine Treppe hinauftragen	X	X	Lebensmittel heben oder tragen	X	X	Bücken, knien oder sich bücken	X		Treppen steigen	X		Eine Stunde stehen	X		Einen Spaziergang von mindestens 15 Minuten machen	X		10 Pfund über die Schulter heben		X	Eine Glühbirne über dem Kopf austauschen		X	• 1 = kann nicht	• 1 = kann nicht	• 2 = mit großen Schwierigkeiten	oder	• 2 = ziemlich viel	• 3 = mit einigen Schwierigkeiten		• 3 = etwas
Item	Untere Extremitäten	Oberen Extremitäten																																																	
Eine Stunde lang trainieren	X	X																																																	
Sich anziehen, einschließlich Schnürsenkel binden	X	X																																																	
Das Haus verlassen	X	X																																																	
Eine schwere Tür aufdrücken	X	X																																																	
Schwere Arbeiten im Haushalt verrichten	X	X																																																	
Einen Wäschekorb eine Treppe hinauftragen	X	X																																																	
Lebensmittel heben oder tragen	X	X																																																	
Bücken, knien oder sich bücken	X																																																		
Treppen steigen	X																																																		
Eine Stunde stehen	X																																																		
Einen Spaziergang von mindestens 15 Minuten machen	X																																																		
10 Pfund über die Schulter heben		X																																																	
Eine Glühbirne über dem Kopf austauschen		X																																																	
• 1 = kann nicht	• 1 = kann nicht																																																		
• 2 = mit großen Schwierigkeiten	oder	• 2 = ziemlich viel																																																	
• 3 = mit einigen Schwierigkeiten		• 3 = etwas																																																	

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • 4 = mit geringen Schwierigkeiten • 5 = ohne Schwierigkeiten | <ul style="list-style-type: none"> • 4 = sehr wenig • 5 = gar nicht |
|--|---|

Im Zuge der Auswertung des PROMIS-PF wurde ein T-Score generiert, welcher den Rohsummenwert in einen standardisierten Wert mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10 auf Grundlage der US-amerikanischen Gesamtbevölkerung skalierte. Ein T-Score wurde berechnet und für die nachfolgenden Analysen verwendet, wenn ein Patient mindestens die Hälfte der Fragen zu einer Tumorlokalisation beantwortet hatte. Fragen mit fehlenden Antworten wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Im vorliegenden Dossier wurden zur Beurteilung der körperlichen Funktionsfähigkeit folgende Analysen durchgeführt:

- Rücklaufquoten des PROMIS-PF
- Veränderung des PROMIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PROMIS-PF-Skalenwertes um mindestens 8,025 Punkte¹ gegenüber dem Ausgangswert

Erhebungszeitraum:

- Für den direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Vimseltinib (+ BSC) und der Vergleichstherapie Placebo (+ BSC) wurde der vorliegende Endpunkt ab Baseline (Woche 0) bis zum Ende der randomisierten Studienphase (Woche 25) erhoben.
- Ergänzend dazu wurde der vorliegende Endpunkt für die langfristige Beurteilung der Wirksamkeit von Vimseltinib während der darauffolgenden einarmigen Studienphase erhoben und die Ergebnisse im vorliegenden Dossier deskriptiv dargestellt.

Analysepopulation:

- Randomisierte Studienphase: ITT-Population, bestehend aus allen randomisierten Patienten. Die Analysen wurden entsprechend der randomisierten Behandlung durchgeführt.
- Einarmige Studienphase: Patienten, welche sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimseltinib erhalten haben.

1) Die Wahl der MID von 8,025 Punkten entspricht dem Vorgehen des IQWiG im Nutzenbewertungsverfahren zu Cipaglucosidase alfa (D-964), im welchem die oben genannte MID für die Bewertung der Verbesserung des PROMIS-PF herangezogen worden ist [28]. Diese entspricht im Kontext der Bewertung des PROMIS-PF den Anforderungen hinsichtlich eines Responderkriteriums von mindestens 15 % der Skalenspannweite.

BSC: Best-Supportive-Care; ITT: Intention-to-treat; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; PROMIS-PF: PROMIS – Physical Function; US: Vereinigte Staaten (United States)

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für körperliche Funktionsfähigkeit gemessen mittels PROMIS-PF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOTION	niedrig	ja ¹	ja ¹	ja	ja	niedrig ¹

1) Bezogen auf die randomisierte Studienphase. Während der anschließenden einarmigen Studienphase erhielten alle in der Studie verbliebenen Patienten Vimseltinib in unverblindeter Form.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Alle Patienten sowie das gesamte Studienpersonal, einschließlich des Prüfarztes, des Studienmonitors und des Studienteams, waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Darstellung erfolgt ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zudem liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Körperliche Funktionsfähigkeit gemessen mittels PROMIS-PF“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Endpunktes „Körperliche Funktionsfähigkeit gemessen mittels PROMIS-PF“ während der randomisierten Studienphase dargestellt. Relevant bei der Auswertung patientenberichteter Endpunkte sind die Rücklaufquoten der entsprechenden Fragebögen. Grundsätzlich erfolgt dabei die Berechnung der Rücklaufquoten aus der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die den Fragebogen zu den entsprechenden Erhebungszeitpunkten ausgefüllt haben, dividiert durch den Nenner. Im vorliegenden Dossier wurden die Rücklaufquoten anhand von 2 verschiedenen Methoden berechnet, bei denen jeweils unterschiedliche Kriterien zur Bestimmung des Nenners (N) verwendet wurden:

- N^a = Anzahl der Patienten zu Baseline (ITT-Population)
- N^b = Anzahl der Patienten aus der ITT-Population, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie waren

Die Verwendung von N^b wird dabei grundsätzlich als zu bevorzugende Methode betrachtet. Die ITT-Population (N^a) umfasst alle initial randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie die Studie abgebrochen haben, verstorben sind oder nicht mehr teilnahmebereit sind. Patienten, die die Studie bereits verlassen haben, können den Fragebogen physikalisch nicht ausfüllen. Ihre Einbeziehung in den Nenner verringert die Rücklaufquote künstlich und

unterschätzt damit die tatsächliche Rücklaufquote. Daher ist die Verwendung adjustierter Rücklaufquoten zu bevorzugen, wobei nur Patienten berücksichtigt werden, die zum Erhebungszeitpunkt noch aktiv in der Studie waren. Somit wird die praktische Machbarkeit der Datenerhebung widergespiegelt.

Die Rücklaufquoten des PROMIS-PF während der randomisierten Studienphase sind in Tabelle 4-34 dargestellt. Die Rücklaufquoten liegen dabei für beide Domänen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 70 %. Die Stichprobe ist somit repräsentativ. Zudem betragen die Unterschiede der Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen weniger als 15 %. Folglich liegen keine systematischen Unterschiede in der Beantwortung der Fragebögen vor. In der Gesamtschau bietet die Studie MOTION somit eine robuste Datengrundlage für die Bewertung der körperlichen Funktionsfähigkeit anhand des PROMIS-PF.

Tabelle 4-34: Rücklaufquoten (Patienten in Analyse) des PROMIS-PF während der randomisierten Studienphase

Erhebungszeitpunkt	Vimsetinib		Placebo	
	n/N ^a (%)	n/N ^b (%)	n/N ^a (%)	n/N ^b (%)
Woche 0 ¹	83/83 (100,0)	83/83 (100,0)	40/40 (100,0)	40/40 (100,0)
Woche 5	82/83 (98,8)	82/83 (98,8)	37/40 (92,5)	37/38 (97,4)
Woche 9	77/83 (92,8)	77/83 (92,8)	34/40 (85,0)	34/38 (89,5)
Woche 13	78/83 (94,0)	78/83 (94,0)	36/40 (90,0)	36/38 (94,7)
Woche 17	73/83 (88,0)	73/83 (88,0)	34/40 (85,0)	34/37 (91,9)
Woche 21	70/83 (84,3)	70/80 (87,5)	33/40 (82,5)	33/37 (89,2)
Woche 25 ²	63/83 (75,9)	63/80 (78,8)	30/40 (75,0)	30/37 (81,1)

1) Woche 0 entspricht Baseline; 2) Woche 25 entspricht dem Ende der randomisierten Studienphase.

N^a: Anzahl der Patienten zu Baseline (ITT-Population); N^b: Anzahl der Patienten aus der ITT-Population, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie waren; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden Daten

Zur Bewertung möglicher Behandlungsunterschiede bezüglich der körperlichen Funktionsfähigkeit, erfolgte zunächst eine Betrachtung der Veränderung des PROMIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase. Des Weiteren wurde eine Responderanalyse des PROMIS-PF zu Woche 25 durchgeführt. Die Ergebnisse der aufgeführten Analysen sind nachfolgend dargestellt.

Veränderung des PROMIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase

Die Auswertung der Ergebnisse für die Veränderung des PROMIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase zeigt einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Vimsetinib (vgl. Tabelle 4-35).

Dabei liegt eine LSMD [95 %-KI] von 2,7 [1,2; 4,2] mit p = 0,0005 vor. Die standardisierte Mittelwertsdifferenz Hedges' g [95 %-KI] beträgt 0,701 [0,306; 1,096]. Folglich liegt das

95 %-KI des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von [-0,2; 0,2], sodass der Effekt als klinisch relevant einzustufen ist.

Zur zusätzlichen Veranschaulichung wurde die Veränderung der LS MW des PROMIS-PF gegenüber dem Ausgangswert im Verlauf der randomisierten Studienphase in Abbildung 4-5 graphisch dargestellt. Anhand dessen wird der klare Behandlungsvorteil von Vimsetinib im Hinblick auf die Veränderung des PROMIS-PF Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert weiter verdeutlicht.

Tabelle 4-35: Ergebnisse der Studie MOTION für die Veränderung des PROMIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase

Erhebungszeitpunkt	Vimsetinib (N = 83)					Placebo (N = 40)					Vimsetinib versus Placebo	
	n	n'	MW (SD)	Δ MW (SD)	Δ LS MW (SE)	n	n'	MW (SD)	Δ MW (SD)	Δ LS MW (SE)	LSMD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Veränderung des PROMIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase												
Woche 0 ¹	83	N/A	39,0 (6,14)	N/A	N/A	40	N/A	38,5 (5,98)	N/A	N/A	N/A	N/A
Woche 5	82	N/A	41,2 (5,85)	2,1 (3,78)	2,2 (0,79)	37	N/A	39,4 (7,19)	0,9 (3,46)	1,0 (0,82)	n.b.	n.b.
Woche 9	77	N/A	42,1 (6,62)	3,0 (4,84)	2,9 (0,87)	34	N/A	40,4 (7,21)	1,5 (3,69)	1,4 (0,86)	n.b.	n.b.
Woche 13	78	N/A	43,0 (6,29)	4,2 (4,80)	4,3 (0,85)	36	N/A	39,8 (7,50)	1,3 (3,91)	1,3 (0,90)	n.b.	n.b.
Woche 17	73	N/A	43,5 (6,91)	4,8 (5,63)	4,9 (0,88)	34	N/A	40,2 (7,39)	1,1 (4,17)	1,0 (0,92)	n.b.	n.b.
Woche 21	70	N/A	43,3 (6,92)	4,8 (5,94)	4,8 (0,94)	33	N/A	40,6 (7,75)	1,4 (4,45)	1,3 (0,95)	n.b.	n.b.
Woche 25 ²	63	N/A	43,7 (6,13)	4,6 (6,27)	4,6 (0,96)	30	N/A	40,7 (6,74)	1,1 (4,15)	1,3 (0,88)	n.b.	n.b.
Gesamteffekt der Behandlung	N/A	83	N/A	N/A	3,9 (0,84)	N/A	37	N/A	N/A	1,2 (0,84)	2,7 [1,2; 4,2] 0,0005	0,701 [0,306; 1,096]
<i>Analysepopulation: ITT-Population</i>												
<i>Die Analysen basieren auf einem MMRM unter Verwendung des Sandwich-Schätzers zur Schätzung der Varianz-Kovarianz-Matrix. Die abhängige Variable war dabei die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. Jedes dieser Modelle enthielt feste Effekte für die Behandlungsgruppe, den Zeitpunkt sowie die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt. Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorlokalisation und Region. Zudem wurde für den Ausgangswert des entsprechenden Endpunkts als Co-Faktor adjustiert.</i>												
<i>Ein Hedges' g > 0 stellt einen Vorteil von Vimsetinib dar.</i>												
1) Woche 0 entspricht Baseline; 2) Woche 25 entspricht dem Ende der randomisierten Studienphase												
LS: Least Squares; LSMD: Least Squared Mean Difference; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden Daten; n': Anzahl der analysierten Patienten; N/A: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechnet; PROMIS-PF: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System – Physical Function; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error)												

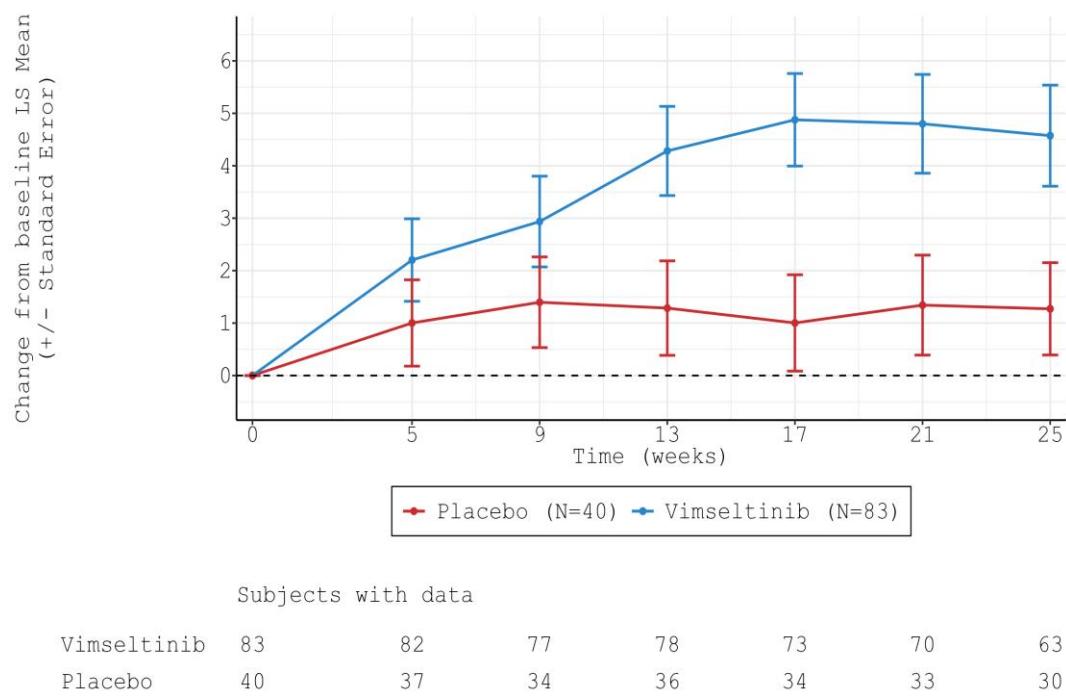


Abbildung 4-5: Veränderung des PROMIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase

Responderanalyse des PROMIS-PF zu Woche 25

Im Rahmen der Responderanalysen des PROMIS-PF zu Woche 25 wurde der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PROMIS-PF-Skalenwertes um mindestens 8,025 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25 untersucht. Wie in Tabelle 4-36 dargestellt, zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Vimsetinib mit einem RR [95%-KI] von 6,232 [0,848; 45,812] und $p = 0,0722$. Dabei erreichten zu Woche 25 15,7 % der Patienten in der Vimsetinib-Gruppe eine Verbesserung des PROMIS-PF-Skalenwertes um mindestens 8,025 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, während nur für 2,5 % der Patienten in der Placebo-Gruppe eine derartige Verbesserung dokumentiert wurde.

Es ist davon auszugehen, dass die Teststärke für die durchgeführte Responderanalyse aufgrund der begrenzten Patientenzahl basierend auf der Orphan-Indikation unzureichend war, um einen statistisch signifikanten Effekt nachweisen zu können. Der numerische Vorteil in Kombination mit dem geringen p -Wert nahe der Signifikanzschwelle stellt dennoch einen starken Indikator für einen Behandlungsvorteil von Vimsetinib hinsichtlich der körperlichen Funktionsfähigkeit dar.

Tabelle 4-36: Ergebnisse der Studie MOTION für den Anteil Patienten mit einer Verbesserung des PROMIS-PF-Skalenwertes um mindestens 8,025 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25

Endpunkt	Vimsetinib (N = 83)	Placebo (N = 40)	Vimsetinib versus Placebo		
	n (%)	n (%)	RR [95-%-KI] p-Wert	OR [95-%-KI] p-Wert	RD [95-%-KI]
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PROMIS-PF-Skalenwertes um mindestens 8,025 Punkte gegenüber dem Ausgangswert	13 (15,7)	1 (2,5)	6,232 [0,848; 45,812] 0,0722	7,267 [0,911; 58,007] 0,0613	0,132 [0,039; 0,225]
<p><i>Analysepopulation: ITT-Population</i></p> <p>Zur Schätzung des RR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes wurde eine log-binomiale Regression verwendet. Die Schätzung des OR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes erfolgte mittels logistischer Regression. Die RD und das entsprechende 95-prozentige Wald-KI wurden anhand eines zweiseitigen CMH-Tests geschätzt.</p> <p>Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorkontrolle und Region.</p> <p>Fehlende Werte nach Baseline wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.</p> <p>Ein RR und OR > 1 bzw. eine RD > 0 stellen einen Vorteil von Vimsetinib dar.</p>					
<p>CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten mit Ansprechen; OR: Odds Ratio; PROMIS-PF: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System – Physical Function; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Langfristig andauernde Steigerung der körperlichen Funktionsfähigkeit

Zur ergänzenden Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit über die randomisierte Studienphase hinaus, wurden nachfolgend die Ergebnisse der anschließenden einarmigen Studienphase zur Steigerung der körperlichen Funktionsfähigkeit deskriptiv dargestellt. Dabei erfolgt eine Betrachtung für diejenigen Patienten, welche sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimsetinib erhalten haben.

Langzeit-Daten für die Veränderung des PROMIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert zeigen, dass die zum Ende der randomisierten Studienphase bestehende, durch Vimsetinib-vermittelte Steigerung der körperlichen Funktionsfähigkeit ebenfalls über den verlängerten Beobachtungszeitraum während der einarmigen Studienphase mindestens stabil blieb. Wie in Tabelle 4-37 dargestellt ist, lag die mittlere Veränderung des PROMIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert in der Vimsetinib-Gruppe zu Woche 25 bei 4,6 Punkten (Placebo: 1,1 Punkte) und stieg zu Woche 93 auf 6,8 Punkte an.

Tabelle 4-37: Langzeit-Daten für die Veränderung des PROMIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert

Erhebungszeitpunkt	Placebo (N = 40)		Vimsetinib (N = 83)	
	n	Δ MW (SD)	n	Δ MW (SD)
Langzeit-Daten für die Veränderung des PROMIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert				
Woche 25 ¹	30	1,1 (4,15)	63	4,6 (6,27)
Woche 29 ²	N/A	N/A	55	4,4 (6,47)
Woche 33 ²	N/A	N/A	50	6,0 (7,76)
Woche 37 ²	N/A	N/A	50	5,7 (7,80)
Woche 41 ²	N/A	N/A	54	5,7 (8,33)
Woche 45 ²	N/A	N/A	45	6,7 (7,93)
Woche 49 ²	N/A	N/A	44	6,5 (8,16)
Woche 53 ²	N/A	N/A	35	5,1 (8,39)
Woche 57 ²	N/A	N/A	34	4,9 (7,66)
Woche 61 ²	N/A	N/A	31	6,3 (9,02)
Woche 65 ²	N/A	N/A	26	7,0 (7,32)
Woche 69 ²	N/A	N/A	21	5,4 (8,16)
Woche 73 ²	N/A	N/A	29	7,2 (8,60)
Woche 77 ²	N/A	N/A	24	7,0 (7,14)
Woche 81 ²	N/A	N/A	24	6,8 (7,53)
Woche 85 ²	N/A	N/A	26	8,0 (7,87)
Woche 89 ²	N/A	N/A	21	6,2 (7,66)
Woche 93 ²	N/A	N/A	18	6,8 (7,22)
<i>Analysepopulation: ITT-Population. In den dargestellten Analysen nach Woche 25 wurden diejenigen Patienten berücksichtigt, die sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimsetinib erhalten haben.</i>				
1) Ende der randomisierten Studienphase (vgl. Tabelle 4-35); 2) einarmige Studienphase				
EOT: Ende der Behandlung (end of treatment); ITT: Intention-to-treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden Daten; N/A: nicht anwendbar; PROMIS-PF: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System – Physical Function; SD: Standardabweichung (standard deviation)				

Die Langzeit-Ergebnisse für den Anteil Patienten mit einer Verbesserung des PROMIS-PF-Skalenwertes um mindestens 8,025 Punkte gegenüber dem Ausgangswert bestätigen die langfristig stabile Wirksamkeit von Vimsetinib im Hinblick auf die Steigerung der körperlichen Funktionsfähigkeit (vgl. Tabelle 4-38). Während zu Woche 25 15,7 % der Vimsetinib-behandelten Patienten ein entsprechendes Ansprechen aufwiesen (Placebo: 2,5 %), lag die Ansprechraten zu Woche 49 bei 16,9 %. Die Ergebnisse zum Erhebungszeitpunkt „EOT-bzw. letzte bekannte Visite“ zeigen eine Ansprechraten von sogar 30,1 % der langfristig mit Vimsetinib behandelten Patienten.

Tabelle 4-38: Langzeit-Daten für den Anteil Patienten mit einer Verbesserung des PROMIS-PF-Skalenwertes um mindestens 8,025 Punkte gegenüber dem Ausgangswert

Endpunkt	Placebo (N = 40)	Vimsetinib (N = 83)		
	Woche 25 ¹	Woche 25 ¹	Woche 49 ²	EOT- bzw. letzte bekannte Visite ^{2,3}
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Langzeit-Daten für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PROMIS-PF-Skalenwertes um mindestens 8,025 Punkte gegenüber dem Ausgangswert	1 (2,5)	13 (15,7)	14 (16,9)	25 (30,1)
<i>Analysepopulation: ITT-Population. In den dargestellten Analysen nach Woche 25 wurden diejenigen Patienten berücksichtigt, die sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimsetinib erhalten haben</i>				
1) Ende der randomisierten Studienphase (vgl. Tabelle 4-36); 2) einarmige Studienphase; 3) Erhebungszeitpunkt ist definiert als letzte während der Behandlung aufgezeichnete Visite von Patienten, die sich noch in Behandlung befinden oder EOT gemäß Protokoll oder Besuch in Zyklus 24, je nachdem, was zuerst eintritt.				
EOT: Ende der Behandlung (end of treatment); ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; PROMIS-PF: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System – Physical Function				

Insgesamt bestehen hinsichtlich der in der einarmigen Studienphase erhobenen Daten Unsicherheiten aufgrund des offenen Studiendesigns und einer möglichen Verzerrung durch eine Verminderung der Rücklaufquoten. Dennoch bieten die vorliegenden Daten starke Hinweise auf eine nachhaltige und robuste Wirksamkeit von Vimsetinib in Bezug auf die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit.

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

Für die Bewertung von Vimsetinib liegt ausschließlich die Studie MOTION vor. Dementsprechend wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Entsprechend den Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 sind die Ergebnisse der Studie MOTION auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.3 ROM

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung vom ROM

Studie	Operationalisierung
MOTION	<p>Der ROM des betroffenen Gelenks wurde mittels Goniometrie beurteilt. Dabei wurde der aktive ROM bestimmt, d. h., es wurde eine Bewegung gemessen, die durch die freiwillige, nicht unterstützte Muskelkontraktion des Teilnehmers erzeugt wurde. Der Messwert des betroffenen Gelenks (in Grad) wurde verwendet, um einen relativen ROM abzuleiten, der durch Normalisierung der Messung anhand eines von der American Medical Association bereitgestellten Referenzstandardwerts pro Bewegung ermittelt wurde.</p> <p>Die Messergebnisse wurden auf dem vom Sponsor bereitgestellten ROM-Formular dokumentiert. Die ROM-Beurteilung wurde von entsprechend geschultem Personal (Physiotherapeuten oder orthopädischen Chirurgen) durchgeführt, das gegenüber der Studienbehandlung verblindet war. Es wurden alle Anstrengungen unternommen, um alle ROM-Bewertungen für jeden Patienten während des gesamten Protokolls durch denselben Prüfer durchführen zu lassen. Alle für das relevante Gelenk durchführbaren Bewegungen sollten während der gesamten Dauer der klinischen Studie erfasst werden.</p> <p>Im vorliegenden Dossier wurden zur Beurteilung des ROM folgende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks um mindestens 10 Prozentpunkte im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert¹ <p>Erhebungszeitraum:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für den direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Vimseltinib (+ BSC) und der Vergleichstherapie Placebo (+ BSC) wurde der vorliegende Endpunkt ab Baseline (Woche 0) bis zum Ende der randomisierten Studienphase (Woche 25) erhoben. • Ergänzend dazu wurde der vorliegende Endpunkt für die langfristige Beurteilung der Wirksamkeit von Vimseltinib während der darauffolgenden einarmigen Studienphase erhoben und die Ergebnisse im vorliegenden Dossier deskriptiv dargestellt. <p>Analysepopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte Studienphase: ITT-Population, bestehend aus allen randomisierten Patienten. Die Analysen wurden entsprechend der randomisierten Behandlung durchgeführt. • Einarmige Studienphase: Patienten, welche sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimseltinib erhalten haben. <p>1) Die Wahl der MID von 10 Prozentpunkten Verbesserung im aktiven ROM beruht auf einer durch Evidera durchgeführten Untersuchung zur Definition von MIDs anhand von Exit-Interviews mit 96 TGCT-Patienten der Studie MOTION [31]. Dabei zeigte sich eine Korrelation zwischen dem aktiven ROM und der Veränderung im PGIS-ROM, im PGIC-ROM und im PGIC-gesamt. Die MID von 10 Prozentpunkten wurde anschließend anhand von anker- und verteilungsbasierten Analysen ermittelt.</p> <p>BSC: Best-Supportive-Care; ITT: Intention-to-treat; ROM: Bewegungsumfang (range of motion)</p>

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOTION	niedrig	ja ¹	ja ¹	ja	ja	niedrig ¹

1) Bezogen auf die randomisierte Studienphase. Während der anschließenden einarmigen Studienphase erhielten alle in der Studie verbliebenen Patienten Vimsetinib in unverblindeter Form.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Alle Patienten sowie das gesamte Studienpersonal, einschließlich des Prüfarztes, des Studienmonitors und des Studienteams, waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Darstellung erfolgt ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zudem liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

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

Um mögliche Behandlungsunterschiede in Bezug auf den Endpunkt „ROM“ zu bewerten, erfolgte zum einen eine Betrachtung der Veränderung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase. Zum anderen wurde eine Responderanalyse des aktiven ROM zu Woche 25 durchgeführt. Die Ergebnisse der aufgeführten Analysen sind im Folgenden dargestellt.

Veränderung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase

Die Ergebnisse für die Veränderung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase zeigen einen signifikanten Behandlungsvorteil für Vimsetinib.

Wie in Tabelle 4-41 dargestellt, beträgt die LSMD [95 %-KI] 13,9 [4,1; 23,7] mit p = 0,0060. Dabei liegt das Hedges' g [95 %-KI] bei 0,562 [0,162; 0,962].

In Abbildung 4-6 erfolgt des Weiteren eine graphische Darstellung der LS MW des aktiven ROM des betroffenen Gelenks im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase, wobei der signifikante Behandlungsunterschied zugunsten von Vimsetinib visuell verdeutlicht wird.

Die Beweglichkeit des Gelenks ist entscheidend dafür, wie aktiv der Patient am täglichen Leben teilhaben kann. Während die Patienten der Studienpopulation zu Baseline im Durchschnitt lediglich etwa 63 % des ROM im Vergleich zum Referenzwert erreichten, was einem Winkel von 85° entspricht, lag dieser Wert in der Vimsetinib-Gruppe nach 25 Wochen im Mittel bei 83,6 % und entsprach damit einem Winkel von 112°. Im Vergleich erreichten die Patienten in der Placebo-Gruppe zu Woche 25 68,3 % des ROM im Verhältnis zum Referenzwert, was einem Winkel von nur 92° entspricht. Die Behandlung mit Vimsetinib ermöglichte es somit 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 (vgl. Abbildung 4-1).

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Studie MOTION für die Veränderung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase

Erhebungszeitpunkt	Vimsetinib (N = 83)					Placebo (N = 40)					Vimsetinib versus Placebo	
	n	n ^a	MW (SD) ^b	Δ MW (SD) ^b	Δ LS MW (SE) ^b	n	n ^a	MW (SD) ^b	Δ MW (SD) ^b	Δ LS MW (SE) ^b	LSMD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Veränderung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase												
Woche 0 ^c	79	N/A	63,0 (29,37)	N/A	N/A	38	N/A	62,9 (32,22)	N/A	N/A	N/A	N/A
Woche 13	75	N/A	81,0 (32,48)	17,3 (33,58)	17,1 (7,16)	34	N/A	66,0 (33,79)	5,2 (26,58)	4,0 (6,95)	n.b.	n.b.
Woche 25 ^c	73	N/A	83,6 (28,12)	19,3 (31,48)	18,4 (6,46)	33	N/A	68,3 (35,31)	4,2 (25,57)	3,8 (7,19)	n.b.	n.b.
Gesamteffekt der Behandlung	N/A	77	N/A	N/A	17,8 (6,64)	N/A	36	N/A	N/A	3,9 (6,94)	13,9 [4,1; 23,7] 0,0060	0,562 [0,162; 0,962]
<i>Analysepopulation: ITT-Population</i>												
<i>Die Analysen basieren auf einem MMRM unter Verwendung des Sandwich-Schätzers zur Schätzung der Varianz-Kovarianz-Matrix. Die abhängige Variable war dabei die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. Jedes dieser Modelle enthielt feste Effekte für die Behandlungsgruppe, den Zeitpunkt sowie die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt. Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorlokalisation und Region. Zudem wurde für den Ausgangswert des entsprechenden Endpunkts als Co-Faktor adjustiert.</i>												
<i>Ein Hedges' g > 0 stellt einen Vorteil von Vimsetinib dar.</i>												
1) Woche 0 entspricht Baseline; 2) Woche 25 entspricht dem Ende der randomisierten Studienphase; 3) Prozentualer Anteil in Relation zum Referenzstandard.												
LS: Least Squares; LSMD: Least Squared Mean Difference; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden Daten; n ^a : Anzahl der analysierten Patienten; N/A: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechnet; ROM: Bewegungsumfang (range of motion); SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error)												

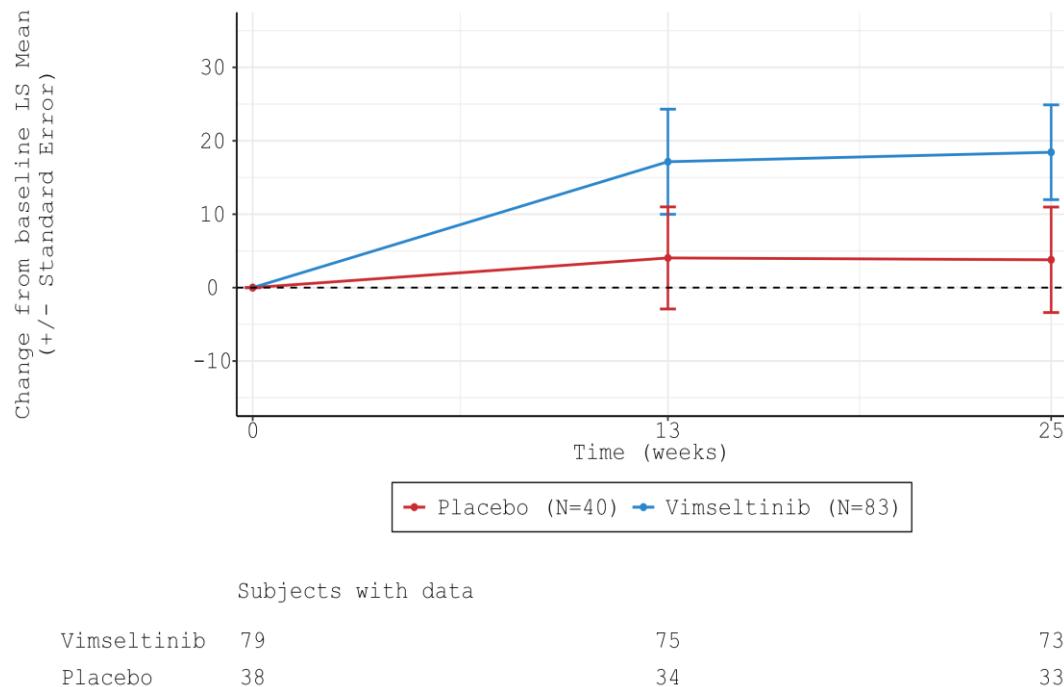


Abbildung 4-6: Veränderung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase

Responderanalyse des aktiven ROM zu Woche 25

Die Responderanalysen des aktiven ROM zu Woche 25 bestätigen den signifikanten Behandlungsvorteil von Vimsetinib (vgl. Tabelle 4-42). Während nur 20,0 % der Placebo-behandelten Patienten eine Verbesserung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks um mindestens 10 Prozentpunkte im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25 erreichten, betrug die Ansprechrate in der Vimsetinib-Gruppe 55,4 %. Daraus ergibt sich ein RR [95 %-KI] von 2,429 [1,270; 4,647] mit p = 0,0073.

Tabelle 4-42: Ergebnisse der Studie MOTION für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks um mindestens 10 Prozentpunkte im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25

Endpunkt	Vimsetinib (N = 83)	Placebo (N = 40)	Vimsetinib versus Placebo		
	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks um mindestens 10 Prozentpunkte im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25	40 (48,2)	8 (20,0)	2,429 [1,270; 4,647] 0,0073	3,913 [1,569; 9,761] 0,0034	0,303 [0,142; 0,464]
<i>Analysepopulation: ITT-Population</i>					
<i>Zur Schätzung des RR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes wurde eine log-binomiale Regression verwendet. Die Schätzung des OR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes erfolgte mittels logistischer Regression. Die RD und das entsprechende 95-prozentige Wald-KI wurden anhand eines zweiseitigen CMH-Tests geschätzt.</i>					
<i>Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorkontrolle und Region.</i>					
<i>Fehlende Werte nach Baseline wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.</i>					
<i>Ein RR und OR > 1 bzw. eine RD > 0 stellen einen Vorteil von Vimsetinib dar.</i>					
CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten mit Ansprechen; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; ROM: Bewegungsumfang (range of motion); RR: Relatives Risiko					

Zusammenfassend steht somit eine belastbare Datenbasis zur Verfügung, welche einen signifikanten Behandlungsvorteil von Vimsetinib in Bezug auf die Verbesserung des aktiven ROM nachweist. Wie bereits in Abschnitt 4.2.5.2.2.2 erläutert, führen die durch den TGCT verursachten Einschränkung des aktiven ROM direkt zur Einschränkung der körperlichen Funktion und somit zu Restriktionen bei der Ausführung von Aktivitäten des täglichen Lebens. Folglich hat die Vimsetinib-vermittelte Verbesserung des aktiven ROM einen direkten Einfluss auf die Steigerung der aktiven Teilnahme des Patienten am täglichen Leben.

Langfristig andauernde Steigerung des aktiven ROM

Zur ergänzenden Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit über die randomisierte Studienphase hinaus, sind im Folgenden die Resultate der anschließenden einarmigen Studienphase zum aktiven ROM deskriptiv dargestellt. Dabei erfolgt eine Betrachtung für diejenigen Patienten, welche sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimsetinib erhalten haben.

Die Langzeit-Daten für die Veränderung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert zeigen eine insgesamt kontinuierliche Steigerung während der sich an die randomisierte Studienphase anschließenden einarmigen Phase (vgl. Tabelle 4-43). Unter Berücksichtigung der im Studienverlauf abnehmenden Anzahl der Studienteilnehmer, ist in Summe von einem mindestens stabilen Behandlungseffekt von Vimsetinib im Verlauf der einarmigen Studienphase auszugehen.

Tabelle 4-43: Langzeit-Daten für die Veränderung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert

Erhebungszeitpunkt	Placebo (N = 40)		Vimsetinib (N = 83)	
	n	Δ MW (SD) ³	n	Δ MW (SD) ³
Langzeit-Daten für die Veränderung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert				
Woche 25 ¹	33	4,2 (25,57)	73	19,3 (31,48)
Woche 37 ²	N/A	N/A	60	18,4 (32,06)
Woche 49 ²	N/A	N/A	54	14,9 (37,02)
Woche 61 ²	N/A	N/A	53	17,8 (32,69)
Woche 73 ²	N/A	N/A	44	20,2 (29,17)
Woche 85 ²	N/A	N/A	43	22,6 (29,74)
Woche 97 ²	N/A	N/A	41	22,1 (25,91)
Woche 109 ²	N/A	N/A	35	20,0 (25,82)
Woche 121 ²	N/A	N/A	28	20,3 (24,51)
Woche 133 ²	N/A	N/A	20	24,2 (35,69)
Woche 145 ²	N/A	N/A	10	37,3 (37,25)
Woche 157 ²	N/A	N/A	1	111,1 (N/A)
<i>Analysepopulation: ITT-Population. In den dargestellten Analysen nach Woche 25 wurden diejenigen Patienten berücksichtigt, die sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimsetinib erhalten haben.</i>				
1) Ende der randomisierten Studienphase (vgl. Tabelle 4-41); 2) einarmige Studienphase; 3) Prozentualer Anteil in Relation zum Referenzstandard.				
EOT: Ende der Behandlung (end of treatment); ITT: Intention-to-treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden Daten; N/A: nicht anwendbar; ROM: Bewegungsumfang (range of motion); SD: Standardabweichung (standard deviation)				

Die Langzeit-Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks um mindestens 10 Prozentpunkte im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert sind im Folgenden in Tabelle 4-44 dargestellt. Zwar zeigt sich dabei eine Reduktion der berechneten Ansprechrate von Woche 25 (48,2 %) zu Woche 49 (32,5 %). Diese kann jedoch auf die durchgeführte Non-Responder-Imputation für Patienten, die die Behandlung vor Woche 49 abgebrochen haben, zurückgeführt werden. Dass dabei von keiner tatsächlichen Abnahme der Wirksamkeit von Vimsetinib auszugehen ist, zeigen die Ergebnisse zum Erhebungszeitpunktes „EOT- bzw. letzte bekannte Visite“. Hierbei wurde eine Ansprechrate von 41,0 % beobachtet. Folglich wird die langfristig stabile Wirkung von Vimsetinib auf die Steigerung des aktiven ROM bestätigt.

Tabelle 4-44: Langzeit-Daten für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks um mindestens 10 Prozentpunkte im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert

Endpunkt	Placebo (N = 40)	Vimsetinib (N = 83)		
	Woche 25 ¹	Woche 25 ¹	Woche 49 ²	EOT- bzw. letzte bekannte Visite ^{2,3}
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Langzeit-Daten für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks um mindestens 10 Prozentpunkte im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert	8 (20,0)	40 (48,2)	27 (32,5)	34 (41,0)
<i>Analysepopulation: ITT-Population. In den dargestellten Analysen nach Woche 25 wurden diejenigen Patienten berücksichtigt, die sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimsetinib erhalten haben</i>				
1) Ende der randomisierten Studienphase (vgl. Tabelle 4-42); 2) einarmige Studienphase; 3) Erhebungszeitpunkt ist definiert als letzte während der Behandlung aufgezeichnete Visite von Patienten, die sich noch in Behandlung befinden oder EOT gemäß Protokoll.				
EOT: Ende der Behandlung (end of treatment); ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; ROM: Bewegungsumfang (range of motion)				

Insgesamt bestehen hinsichtlich der in der einarmigen Studienphase erhobenen Daten Unsicherheiten aufgrund des offenen Studiendesigns und einer möglichen Verzerrung durch die reduzierte Anzahl an Patienten mit nicht fehlenden Daten. Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen ist jedoch, unter Berücksichtigung der gegebenen Unsicherheiten, von einer fortlaufenden Wirksamkeit von Vimsetinib im Hinblick auf die Verbesserung des aktiven ROM auszugehen.

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

Für die Bewertung von Vimsetinib liegt ausschließlich die Studie MOTION vor. Dementsprechend wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Entsprechend den Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 sind die Ergebnisse der Studie MOTION auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.4 Steifigkeit gemessen mittels NRS für stärkste Steifigkeit

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Steifigkeit gemessen mittels NRS für stärkste Steifigkeit

Studie	Operationalisierung
MOTION	<p>Die Steifigkeit des betroffenen Gelenks wurde im Rahmen der Studie MOTION anhand der NRS für stärkste Steifigkeit bestimmt. Dabei handelt es sich um eine einzelne Frage, bei welcher die Patienten aufgefordert werden, selbst die stärkste Steifigkeit des betroffenen Gelenks in den letzten 24 Stunden zu bewerten. Dabei wird eine Skala von 0 bis 10 verwendet, wobei 0 „keine Steifigkeit“ und 10 „die stärkste vorstellbare Steifigkeit“ bedeutet.</p> <p>Im vorliegenden Dossier wurden zur Beurteilung der stärksten Steifigkeit folgende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücklaufquoten der NRS für stärkste Steifigkeit • Veränderung des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit gegenüber dem Ausgangswert • Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit um mindestens 2 Punkte <p>Erhebungszeitraum:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für den direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Vimseltinib (+ BSC) und der Vergleichstherapie Placebo (+ BSC) wurde der vorliegende Endpunkt ab Baseline (Woche 0) bis zum Ende der randomisierten Studienphase (Woche 25) erhoben. • Ergänzend dazu wurde der vorliegende Endpunkt für die langfristige Beurteilung der Wirksamkeit von Vimseltinib während der darauffolgenden einarmigen Studienphase erhoben und die Ergebnisse im vorliegenden Dossier deskriptiv dargestellt. <p>Analysepopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte Studienphase: ITT-Population, bestehend aus allen randomisierten Patienten. Die Analysen wurden entsprechend der randomisierten Behandlung durchgeführt. • Einarmige Studienphase: Patienten, welche sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimseltinib erhalten haben. <p>BSC: Best-Supportive-Care; ITT: Intention-to-treat; NRS: numerische Bewertungsskala (numeric rating scale)</p>

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Steifigkeit gemessen mittels NRS für stärkste Steifigkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOTION	niedrig	ja ¹	ja ¹	ja	ja	niedrig ¹

1) Bezogen auf die randomisierte Studienphase. Während der anschließenden einarmigen Studienphase erhielten alle in der Studie verbliebenen Patienten Vimseltinib in unverblindeter Form.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Alle Patienten sowie das gesamte Studienpersonal, einschließlich des Prüfarztes, des Studienmonitors und des Studienteams, waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Darstellung erfolgt ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zudem liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Steifigkeit gemessen mittels NRS für stärkste Steifigkeit“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden sind die Ergebnisse des Endpunktes „Steifigkeit gemessen mittels NRS für stärkste Steifigkeit“ während der randomisierten Studienphase abgebildet. Relevant bei der Auswertung patientenberichteter Endpunkte sind die Rücklaufquoten der entsprechenden Fragebögen. Grundsätzlich erfolgt dabei die Berechnung der Rücklaufquoten aus der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die den Fragebogen zu den entsprechenden Erhebungszeitpunkten ausgefüllt haben, dividiert durch den Nenner (N). Im vorliegenden Dossier wurden die Rücklaufquoten anhand von 2 verschiedenen Methoden berechnet, bei denen jeweils unterschiedliche Kriterien zur Bestimmung des Nenners (N) verwendet wurden:

- N^a = Anzahl der Patienten zu Baseline (ITT-Population)
- N^b = Anzahl der Patienten aus der ITT-Population, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie waren

Die Verwendung von N^b wird dabei grundsätzlich als zu bevorzugende Methode betrachtet. Die ITT-Population (N^a) umfasst alle initial randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie die Studie abgebrochen haben, verstorben sind oder nicht mehr teilnahmebereit sind. Patienten, die die Studie bereits verlassen haben, können den Fragebogen physikalisch nicht

ausfüllen. Ihre Einbeziehung in den Nenner verringert die Rücklaufquote künstlich und unterschätzt damit die tatsächliche Rücklaufquote. Daher ist die Verwendung adjustierter Rücklaufquoten zu bevorzugen, wobei nur Patienten berücksichtigt werden, die zum Erhebungszeitpunkt noch aktiv in der Studie waren. Somit wird die praktische Machbarkeit der Datenerhebung widergespiegelt.

Die Rücklaufquoten für der NRS für stärkste Steifigkeit während der randomisierten Studienphase sind in Tabelle 4-47 dargestellt. Dabei liegen die zu bevorzugenden adjustierten Rücklaufquoten zu allen Erhebungszeitpunkten während der randomisierten Studienphase bei über 70 %. Die Stichprobe ist somit repräsentativ. Zudem betragen die Unterschiede der Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen weniger als 15 %. Folglich liegen keine systematischen Unterschiede in der Beantwortung der Fragebögen vor. Zusammenfassend bietet die Studie MOTION eine robuste Datengrundlage für die Bewertung von Steifigkeit anhand der NRS für stärkste Steifigkeit.

Tabelle 4-47: Rücklaufquoten (Patienten in Analyse) der NRS für stärkste Steifigkeit während der randomisierten Studienphase

Erhebungszeitpunkt	Vimeltnib		Placebo	
	n/N ^a (%)	n/N ^b (%)	n/N ^a (%)	n/N ^b (%)
Woche 0 ¹	83/83 (100,0)	83/83 (100,0)	40/40 (100,0)	40/40 (100,0)
Woche 5	65/83 (78,3)	65/83 (78,3)	28/40 (70,0)	28/38 (73,7)
Woche 9	74/83 (89,2)	74/83 (89,2)	36/40 (90,0)	36/38 (94,7)
Woche 13	67/83 (80,7)	67/83 (80,7)	31/40 (77,5)	31/38 (81,6)
Woche 17	69/83 (83,1)	69/83 (83,1)	32/40 (80,0)	32/37 (86,5)
Woche 21	67/83 (80,7)	67/80 (83,8)	30/40 (75,0)	30/37 (81,1)
Woche 25 ²	63/83 (75,9)	63/80 (78,8)	27/40 (67,5)	27/37 (73,0)

1) Woche 0 entspricht Baseline; 2) Woche 25 entspricht dem Ende der randomisierten Studienphase.

N^a: Anzahl der Patienten zu Baseline (ITT-Population); N^b: Anzahl der Patienten aus der ITT-Population, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie waren; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden Daten

Zur Bewertung möglicher Behandlungsunterschiede bezüglich der Steifigkeit gemessen mittels NRS für stärkste Steifigkeit, erfolgte zum einen eine Betrachtung der Veränderung des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase. Zum anderen wurde eine Responderanalyse der NRS für stärkste Steifigkeit zu Woche 25 durchgeführt. Die Ergebnisse der aufgeführten Analysen sind nachfolgend dargestellt.

Veränderung des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase

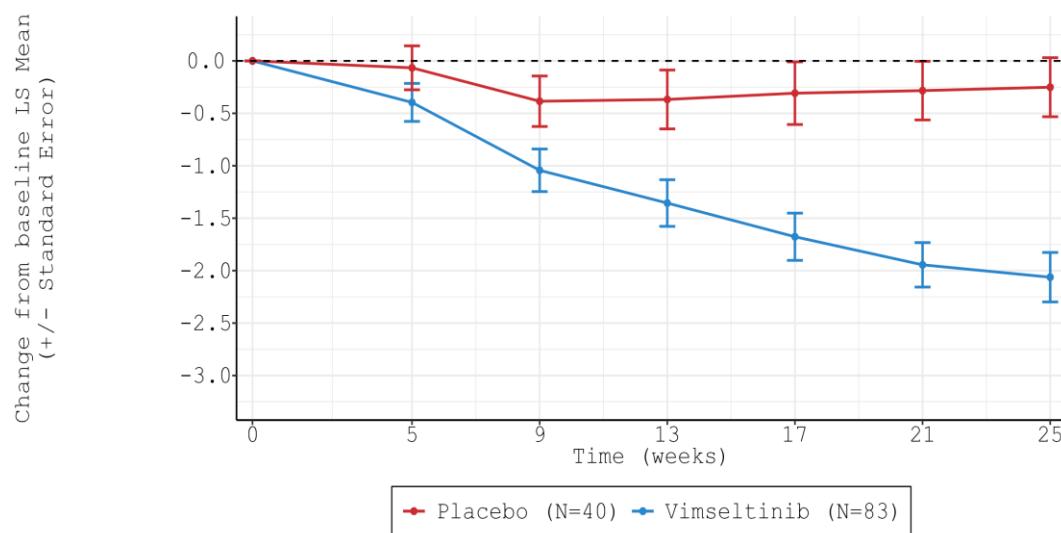
Die Auswertung der Ergebnisse für die Veränderung des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase zeigt einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Vimsetinib (vgl. Tabelle 4-48).

Dabei liegt eine LSMD [95 %-KI] von -1,1 [-1,6; -0,6] mit $p < 0,0001$ vor. Die standardisierte Mittelwertsdifferenz Hedges' g [95 %-KI] beträgt -0,877 [-1,279; -0,476]. Folglich liegt das 95 %-KI des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von [-0,2; 0,2], sodass der Effekt als klinisch relevant einzustufen ist.

Zur zusätzlichen Veranschaulichung ist die Veränderung der LS MW der NRS für stärkste Steifigkeit gegenüber dem Ausgangswert im Verlauf der randomisierten Studienphase in Abbildung 4-7 graphisch dargestellt. Anhand dessen wird der klare Behandlungsvorteil von Vimsetinib im Hinblick auf die Veränderung der NRS für stärkste Steifigkeit gegenüber dem Ausgangswert weiter verdeutlicht.

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Studie MOTION für die Veränderung des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase

Erhebungszeitpunkt	Vimsetinib (N = 83)					Placebo (N = 40)					Vimsetinib versus Placebo	
	n	n'	MW (SD)	Δ MW (SD)	Δ LS MW (SE)	n	n'	MW (SD)	Δ MW (SD)	Δ LS MW (SE)	LSMD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Veränderung des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase												
Woche 0 ¹	83	N/A	5,1 (2,00)	N/A	N/A	40	N/A	5,2 (1,81)	N/A	N/A	N/A	N/A
Woche 5	65	N/A	4,5 (2,01)	-0,6 (1,24)	-0,4 (0,18)	28	N/A	4,7 (1,97)	-0,2 (0,87)	-0,1 (0,21)	n.b.	n.b.
Woche 9	74	N/A	3,8 (2,04)	-1,2 (1,54)	-1,0 (0,20)	36	N/A	4,5 (2,02)	-0,6 (1,22)	-0,4 (0,24)	n.b.	n.b.
Woche 13	67	N/A	3,5 (2,04)	-1,5 (1,87)	-1,4 (0,22)	31	N/A	4,4 (2,02)	-0,8 (1,52)	-0,4 (0,28)	n.b.	n.b.
Woche 17	69	N/A	3,3 (2,05)	-1,8 (1,96)	-1,7 (0,23)	32	N/A	4,4 (2,17)	-0,6 (1,64)	-0,3 (0,30)	n.b.	n.b.
Woche 21	67	N/A	3,0 (1,92)	-2,2 (1,97)	-1,9 (0,21)	30	N/A	4,4 (2,04)	-0,7 (1,52)	-0,3 (0,28)	n.b.	n.b.
Woche 25 ²	63	N/A	2,9 (2,07)	-2,2 (2,07)	-2,1 (0,24)	27	N/A	4,3 (1,90)	-0,6 (1,47)	-0,3 (0,28)	n.b.	n.b.
Gesamteffekt der Behandlung	N/A	82	N/A	N/A	-1,4 (0,19)	N/A	32	N/A	N/A	-0,3 (0,24)	-1,1 [-1,6; -0,6] <0,0001	-0,877 [-1,279; -0,476]
<i>Analysepopulation: ITT-Population</i>												
<i>Die Analysen basieren auf einem MMRM unter Verwendung des Sandwich-Schätzers zur Schätzung der Varianz-Kovarianz-Matrix. Die abhängige Variable war dabei die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. Jedes dieser Modelle enthielt feste Effekte für die Behandlungsgruppe, den Zeitpunkt sowie die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt. Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorlokalisation und Region. Zudem wurde für den Ausgangswert des entsprechenden Endpunkts als Co-Faktor adjustiert.</i>												
<i>Ein Hedges' g < 0 stellt einen Vorteil von Vimsetinib dar.</i>												
1) Woche 0 entspricht Baseline; 2) Woche 25 entspricht dem Ende der randomisierten Studienphase												
LS: Least Squares; LSMD: Least Squared Mean Difference; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden Daten; n': Anzahl der analysierten Patienten; N/A: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechnet; NRS: numerische Bewertungsskala (numeric rating scale); SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error)												



Subjects with data

	Week 0	Week 5	Week 9	Week 13	Week 17	Week 21	Week 25
Vimsetinib	83	65	74	67	69	67	63
Placebo	40	28	36	31	32	30	27

Abbildung 4-7: Veränderung des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase

Responderanalyse der NRS für stärkste Steifigkeit zu Woche 25

Im Rahmen der Responderanalysen der NRS für stärkste Steifigkeit zu Woche 25 wurde der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25 untersucht. Wie in Tabelle 4-49 dargestellt ist, zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Vimsetinib mit einem RR [95 %-KI] von 2,652 [1,209; 5,817] und $p = 0,0149$. Dabei erreichten zu Woche 25 38,6 % der Patienten in der Vimsetinib-Gruppe eine Reduktion des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, während für nur 15 % der Patienten in der Placebo-Gruppe eine derartige Verbesserung vorlag.

Tabelle 4-49: Ergebnisse der Studie MOTION für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25

Endpunkt	Vimsetinib (N = 83)	Placebo (N = 40)	Vimsetinib versus Placebo		
	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]
Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25	32 (38,6)	6 (15,0)	2,652 [1,209; 5,817] 0,0149	3,574 [1,347; 9,488] 0,0105	0,239 [0,081; 0,398]
<i>Analysepopulation: ITT-Population</i>					
<i>Zur Schätzung des RR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes wurde eine log-binomiale Regression verwendet. Die Schätzung des OR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes erfolgte mittels logistischer Regression. Die RD und das entsprechende 95-prozentige Wald-KI wurden anhand eines zweiseitigen CMH-Tests geschätzt.</i>					
<i>Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorkontrolle und Region.</i>					
<i>Fehlende Werte nach Baseline wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.</i>					
<i>Ein RR und OR > 1 bzw. eine RD > 0 stellen einen Vorteil von Vimsetinib dar.</i>					
CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten mit Ansprechen; NRS: numerische Bewertungsskala (numeric rating scale); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Folglich liegt insgesamt betrachtet eine robuste Datengrundlage vor, welche einen signifikanten Behandlungsvorteil von Vimsetinib hinsichtlich der Reduktion der Steifigkeit der betroffenen Gelenke bestätigt.

Langfristig andauernde Reduktion der Steifigkeit

Zur ergänzenden Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit über die randomisierte Studienphase hinaus, wurden nachfolgend die Ergebnisse der anschließenden einarmigen Studienphase zur Reduktion der Steifigkeit deskriptiv dargestellt. Dabei erfolgt eine Betrachtung für diejenigen Patienten, welche sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimsetinib erhalten haben.

Wie in Tabelle 4-50 dargestellt ist, zeigen die Langzeit-Daten für die Veränderung des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit gegenüber dem Ausgangswert, dass die zum Ende der randomisierten Studienphase bestehende, durch Vimsetinib-vermittelte Reduktion der Steifigkeit ebenfalls über den verlängerten Beobachtungszeitraum während der einarmigen Studienphase mindestens stabil blieb. Die mittlere Veränderung des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit gegenüber dem Ausgangswert lag in der Vimsetinib-Gruppe zu Woche 25 bei -2,2 Punkten (Placebo: -0,6 Punkte) sank zu Woche 93 auf -2,5 Punkte.

Tabelle 4-50: Langzeit-Daten für die Veränderung des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit gegenüber dem Ausgangswert

Erhebungszeitpunkt	Placebo (N = 40)		Vimeltnib (N = 83)	
	n	Δ MW (SD)	n	Δ MW (SD)
Langzeit-Daten für die Veränderung des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit gegenüber dem Ausgangswert				
Woche 25 ¹	27	-0,6 (1,47)	63	-2,2 (2,07)
Woche 29 ²	N/A	N/A	26	-2,0 (2,01)
Woche 33 ²	N/A	N/A	44	-2,3 (2,15)
Woche 37 ²	N/A	N/A	41	-2,6 (2,22)
Woche 41 ²	N/A	N/A	35	-2,5 (2,30)
Woche 45 ²	N/A	N/A	40	-2,1 (2,18)
Woche 49 ²	N/A	N/A	38	-2,7 (2,21)
Woche 53 ²	N/A	N/A	32	-2,2 (2,68)
Woche 57 ²	N/A	N/A	29	-2,6 (2,64)
Woche 61 ²	N/A	N/A	31	-2,4 (2,83)
Woche 65 ²	N/A	N/A	21	-2,3 (2,37)
Woche 69 ²	N/A	N/A	21	-2,7 (2,85)
Woche 73 ²	N/A	N/A	27	-2,8 (2,58)
Woche 77 ²	N/A	N/A	22	-3,0 (2,59)
Woche 81 ²	N/A	N/A	20	-3,1 (2,66)
Woche 85 ²	N/A	N/A	21	-3,1 (2,44)
Woche 89 ²	N/A	N/A	18	-2,8 (2,56)
Woche 93 ²	N/A	N/A	18	-2,5 (2,92)
Analysepopulation: ITT-Population. In den dargestellten Analysen nach Woche 25 wurden diejenigen Patienten berücksichtigt, die sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimeltnib erhalten haben.				
1) Ende der randomisierten Studienphase (vgl. Tabelle 4-48); 2) einarmige Studienphase				
EOT: Ende der Behandlung (end of treatment); ITT: Intention-to-treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden Daten; N/A: nicht anwendbar; NRS: numerische Bewertungsskala (numeric rating scale) SD: Standardabweichung (standard deviation)				

Ebenfalls bestätigen die Langzeit-Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert die langfristig stabile Wirksamkeit von Vimeltnib im Hinblick auf die Reduktion der Steifigkeit (vgl. Tabelle 4-51). Während zu Woche 25 38,6 % der Vimeltnib-behandelten Patienten ein entsprechendes Ansprechen aufwiesen (Placebo: 15,0 %), lag die Ansprechrate zu Woche 49 weiterhin bei 28,9 %. Es ist davon auszugehen, dass die leichte Abnahme der Ansprechrate zu Woche 49 auf die durchgeführte Non-Responder-Imputation für Patienten, die die Behandlung vor Woche 49 abgebrochen haben, zurückzuführen ist. Die Ergebnisse zum Erhebungszeitpunkt „EOT- bzw. letzte bekannte Visite“ bekräftigt diese

Annahme. Die ermittelte Ansprechraten von 43,4 % zu diesem Erhebungszeitpunkt bestätigt die langfristig stabile Wirksamkeit von Vimelitinib im Hinblick auf die Reduktion der Steifigkeit der betroffenen Gelenke.

Tabelle 4-51: Langzeit-Daten für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert

Endpunkt	Placebo (N = 40)	Vimelitinib (N = 83)		
	Woche 25 ¹	Woche 25 ¹	Woche 49 ²	EOT- bzw. letzte bekannte Visite ^{2,3}
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Langzeit-Daten für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert	6 (15,0)	32 (38,6)	24 (28,9)	36 (43,4)
<i>Analysepopulation: ITT-Population. In den dargestellten Analysen nach Woche 25 wurden diejenigen Patienten berücksichtigt, die sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimelitinib erhalten haben</i>				
1) Ende der randomisierten Studienphase (vgl. Tabelle 4-49); 2) einarmige Studienphase; 3) Erhebungszeitpunkt ist definiert als letzte während der Behandlung aufgezeichnete Visite von Patienten, die sich noch in Behandlung befinden oder EOT gemäß Protokoll oder Besuch in Zyklus 24, je nachdem, was zuerst eintritt.				
EOT: Ende der Behandlung (end of treatment); ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRS: numerische Bewertungsskala (numeric rating scale)				

Insgesamt bestehen hinsichtlich der in der einarmigen Studienphase erhobenen Daten Unsicherheiten aufgrund des offenen Studiendesigns und einer möglichen Verzerrung durch eine Verminderung der Rücklaufquoten. Dennoch bieten die vorliegenden Daten, unter Berücksichtigung der vorliegenden Unsicherheiten, starke Hinweise auf eine langfristig anhaltende Wirksamkeit von Vimelitinib in Bezug auf die Reduktion der Steifigkeit des betroffenen Gelenks.

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

Für die Bewertung von Vimelitinib liegt ausschließlich die Studie MOTION vor. Dementsprechend wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Entsprechend den Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 sind die Ergebnisse der Studie MOTION auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.5 Schweregrad der Erkrankung gemessen mittels PGIS

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung des Schweregrades der Erkrankung mittels PGIS

Studie	Operationalisierung
MOTION	<p>Der PGIS ist ein validierter, standardisierter, vom Patienten auszufüllender Fragebogen zur Erfassung der vom Patienten wahrgenommenen Schwere der Erkrankung. Die Erfassung des Gesamteindrucks des Patienten von der Schwere der Symptome erfolgt dabei auf einer 4-stufigen kategorialen Skala, die folgende Kategorien umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Symptome • Mild • Moderat • Schwer <p>Im Rahmen der Studie MOTION wurden den Patienten 2 PGIS-Fragen gestellt. Dabei sollten die Patienten den Schweregrad der Auswirkungen ihres Tumors zum einen auf ihre ROM und zum anderen auf ihre körperliche Funktionsfähigkeit zum Zeitpunkt der Befragung beurteilen.</p> <p>Im vorliegenden Dossier wurden zur Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung folgende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücklaufquoten des PGIS • Veränderung der PGIS-Skalenwerte gegenüber dem Ausgangswert • Anteil der Patienten mit einer Senkung der PGIS-Skalenwerte um mindestens 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert <p>Erhebungszeitraum:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für den direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Vimseltinib (+ BSC) und der Vergleichstherapie Placebo (+ BSC) wurde der vorliegende Endpunkt ab Baseline (Woche 0) bis zum Ende der randomisierten Studienphase (Woche 25) erhoben. • Ergänzend dazu wurde der vorliegende Endpunkt für die langfristige Beurteilung der Wirksamkeit von Vimseltinib während der darauffolgenden einarmigen Studienphase erhoben und die Ergebnisse im vorliegenden Dossier deskriptiv dargestellt. <p>Analysepopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte Studienphase: ITT-Population, bestehend aus allen randomisierten Patienten. Die Analysen wurden entsprechend der randomisierten Behandlung durchgeführt. • Einarmige Studienphase: Patienten, welche sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimseltinib erhalten haben.

BSC: Best-Supportive-Care; ITT: Intention-to-treat; PGIS: Patient Global Impression of Severity; ROM: Bewegungsumfang (range of motion)

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

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Schweregrad der Erkrankung gemessen mittels PGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktgeber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOTION	niedrig	ja ¹	ja ¹	ja	ja	niedrig ¹

1) Bezogen auf die randomisierte Studienphase. Während der anschließenden einarmigen Studienphase erhielten alle in der Studie verbliebenen Patienten Vimseltinib in unverblindeter Form.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Alle Patienten sowie das gesamte Studienpersonal, einschließlich des Prüfarztes, des Studienmonitors und des Studienteams, waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Darstellung erfolgt ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zudem liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schweregrad der Erkrankung gemessen mittels PGIS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Endpunktes „Schweregrad der Erkrankung gemessen mittels PGIS“ während der randomisierten Studienphase dargestellt. Relevant bei der Auswertung patientenberichteter Endpunkte sind die Rücklaufquoten der entsprechenden Fragebögen. Grundsätzlich erfolgt dabei die Berechnung der Rücklaufquoten aus der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die den Fragebogen zu den entsprechenden Erhebungszeitpunkten ausgefüllt haben, dividiert durch den Nenner. Im vorliegenden Dossier wurden die Rücklaufquoten anhand von 2 verschiedenen Methoden berechnet, bei denen jeweils unterschiedliche Kriterien zur Bestimmung des Nenners (N) verwendet wurden:

- N^a = Anzahl der Patienten zu Baseline (ITT-Population)

- N^b = Anzahl der Patienten aus der ITT-Population, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie waren

Die Verwendung von N^b wird dabei grundsätzlich als zu bevorzugende Methode betrachtet. Die ITT-Population (N^a) umfasst alle initial randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie die Studie abgebrochen haben, verstorben sind oder nicht mehr teilnahmebereit sind. Patienten, die die Studie bereits verlassen haben, können den Fragebogen physikalisch nicht ausfüllen. Ihre Einbeziehung in den Nenner verringert die Rücklaufquote künstlich und unterschätzt damit die tatsächliche Rücklaufquote. Daher ist die Verwendung adjustierter Rücklaufquoten zu bevorzugen, wobei nur Patienten berücksichtigt werden, die zum Erhebungszeitpunkt noch aktiv in der Studie waren. Somit wird die praktische Machbarkeit der Datenerhebung widergespiegelt.

Die Rücklaufquoten des PGIS während der randomisierten Studienphase sind in Tabelle 4-54 dargestellt. Die Rücklaufquoten liegen dabei für beide Domänen zum Ende der randomisierten Studienphase bei über 70 %. Die Stichprobe ist somit repräsentativ. Zudem betragen die Unterschiede der Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen weniger als 15 %. Folglich liegen keine systematischen Unterschiede in der Beantwortung der Fragebögen vor. Somit liegt im Rahmen der Studie MOTION eine robuste Datengrundlage für die Bewertung des Schweregrades der Erkrankung anhand des PGIS vor.

Tabelle 4-54: Rücklaufquoten (Patienten in Analyse) des PGIS während der randomisierten Studienphase

Erhebungszeitpunkt	Vimsetinib		Placebo	
	n/ N^a (%)	n/ N^b (%)	n/ N^a (%)	n/ N^b (%)
PGIS-Domäne: ROM (PGIS-ROM)				
Woche 0 ¹	83/83 (100,0)	83/83 (100,0)	40/40 (100,0)	40/40 (100,0)
Woche 5	73/83 (88,0)	73/83 (88,0)	34/40 (85,0)	34/38 (89,5)
Woche 9	71/83 (85,5)	71/83 (85,5)	30/40 (75,0)	30/38 (78,9)
Woche 13	64/83 (77,1)	64/83 (77,1)	29/40 (72,5)	29/38 (76,3)
Woche 17	66/83 (79,5)	66/83 (79,5)	30/40 (75,0)	30/37 (81,1)
Woche 21	52/83 (62,7)	52/80 (65,0)	28/40 (70,0)	28/37 (75,7)
Woche 25 ²	63/83 (75,9)	63/80 (78,8)	30/40 (75,0)	30/37 (81,1)
PGIS-Domäne: PF (PGIS-PF)				
Woche 0 ¹	83/83 (100,0)	83/83 (100,0)	40/40 (100,0)	40/40 (100,0)
Woche 5	82/83 (98,8)	82/83 (98,8)	36/40 (90,0)	36/38 (94,7)
Woche 9	77/83 (92,8)	77/83 (92,8)	34/40 (85,0)	34/38 (89,5)
Woche 13	78/83 (94,0)	78/83 (94,0)	36/40 (90,0)	36/38 (94,7)
Woche 17	73/83 (88,0)	73/83 (88,0)	34/40 (85,0)	34/37 (91,9)
Woche 21	70/83 (84,3)	70/80 (87,5)	33/40 (82,5)	33/37 (89,2)
Woche 25 ²	63/83 (75,9)	63/80 (78,8)	30/40 (75,0)	30/37 (81,1)

1) Woche 0 entspricht Baseline; 2) Woche 25 entspricht dem Ende der randomisierten Studienphase.

N^a: Anzahl der Patienten zu Baseline (ITT-Population); N^b: Anzahl der Patienten aus der ITT-Population, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie waren; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden Daten; PF: körperliche Funktionsfähigkeit (physical function); PGIS: Patient Global Impression of Severity; ROM: Bewegungsumfang (range of motion)

Um mögliche Behandlungsunterschiede in Bezug auf den Schweregrad der Erkrankung gemessen mittels PGIS zu bewerten, erfolgte zum einen eine Betrachtung der Veränderung der PGIS-Skalenwerte gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase. Zum anderen wurden Responderanalysen des PGIS zu Woche 25 durchgeführt. Die Ergebnisse der genannten Analysen sind im Folgenden dargestellt.

Veränderung der PGIS-Skalenwerte gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase

Die Ergebnisse für die Veränderung der PGIS-Skalenwerte gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase zeigen für beide untersuchten PGIS-Domänen eine signifikant stärkere Verbesserung unter Vismeltnib im Vergleich zur Placebo-Behandlung.

Wie Tabelle 4-55 entnommen werden kann, zeigt sich für die Domäne PGIS-ROM eine LSMD [95 %-KI] von -0,3 [-0,5; -0,1] mit p = 0,0081. Die standardisierte Mittelwertsdifferenz Hedges' g [95 %-KI] beträgt -0,535 [-0,929; -0,140].

Für die Domäne PGIS-PF ergibt sich eine LSMD [95 %-KI] von -0,3 [-0,5; -0,0] mit p = 0,0247, wobei das Hedges' g [95 %-KI] -0,447 [-0,836; -0,058] beträgt.

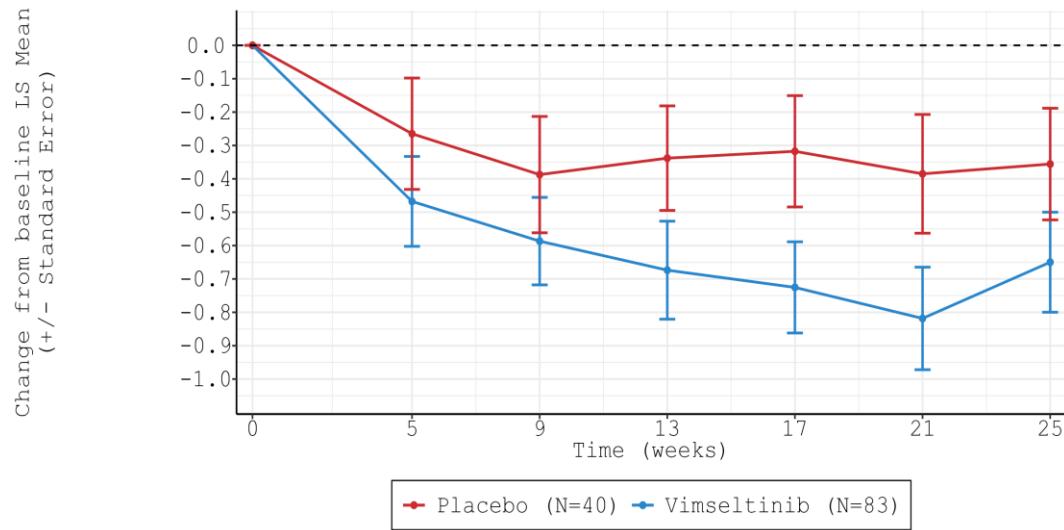
Zur weiteren Visualisierung wurde die Veränderung der LS MW (Mittelwerte) der PGIS-Skalenwerte gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase in Abbildung 4-8 graphisch dargestellt, wobei ein Behandlungsunterschied zugunsten von Vismeltnib deutlich wird.

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Studie MOTION für die Veränderung der PGIS-Skalenwerte gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase

Erhebungszeitpunkt	Vimsetinib (N = 83)					Placebo (N = 40)					Vimsetinib versus Placebo	
	n	n'	MW (SD)	Δ MW (SD)	Δ LS MW (SE)	n	n'	MW (SD)	Δ MW (SD)	Δ LS MW (SE)	LSMD [95-%-KI] p-Wert	Hedges' g [95-%-KI]
Veränderung des PGIS-ROM-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase												
Woche 0 ¹	83	N/A	3,2 (0,86)	N/A	N/A	40	N/A	3,1 (0,89)	N/A	N/A	N/A	N/A
Woche 5	73	N/A	2,7 (0,91)	-0,4 (0,97)	-0,5 (0,13)	34	N/A	2,8 (0,84)	-0,2 (0,81)	-0,3 (0,17)	n.b.	n.b.
Woche 9	71	N/A	2,6 (0,92)	-0,6 (0,99)	-0,6 (0,13)	30	N/A	2,6 (0,82)	-0,4 (0,81)	-0,4 (0,17)	n.b.	n.b.
Woche 13	64	N/A	2,5 (0,91)	-0,8 (0,95)	-0,7 (0,15)	29	N/A	2,6 (0,86)	-0,2 (0,64)	-0,3 (0,16)	n.b.	n.b.
Woche 17	66	N/A	2,5 (0,98)	-0,7 (0,97)	-0,7 (0,14)	30	N/A	2,6 (0,81)	-0,2 (0,77)	-0,3 (0,17)	n.b.	n.b.
Woche 21	52	N/A	2,3 (0,86)	-0,8 (1,01)	-0,8 (0,15)	28	N/A	2,6 (0,92)	-0,3 (0,65)	-0,4 (0,18)	n.b.	n.b.
Woche 25 ²	63	N/A	2,5 (0,96)	-0,6 (0,94)	-0,6 (0,15)	30	N/A	2,7 (0,88)	-0,2 (0,59)	-0,4 (0,17)	n.b.	n.b.
Gesamteffekt der Behandlung	N/A	83	N/A	N/A	-0,7 (0,13)	N/A	36	N/A	N/A	-0,3 (0,15)	-0,3 [-0,5; -0,1] 0,0081	-0,535 [-0,929; -0,140]

Erhebungszeitpunkt	Vimsetinib (N = 83)					Placebo (N = 40)					Vimsetinib versus Placebo	
	n	n'	MW (SD)	Δ MW (SD)	Δ LS MW (SE)	n	n'	MW (SD)	Δ MW (SD)	Δ LS MW (SE)	LSMD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Veränderung des PGIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase												
Woche 0 ¹	83	N/A	3,0 (0,83)	N/A	N/A	40	N/A	3,1 (0,87)	N/A	N/A	N/A	N/A
Woche 5	82	N/A	2,6 (0,97)	-0,4 (0,80)	-0,6 (0,13)	36	N/A	2,7 (0,99)	-0,4 (0,88)	-0,6 (0,18)	n.b.	n.b.
Woche 9	77	N/A	2,5 (0,93)	-0,5 (0,95)	-0,7 (0,14)	34	N/A	2,8 (0,99)	-0,3 (0,94)	-0,4 (0,19)	n.b.	n.b.
Woche 13	78	N/A	2,5 (0,89)	-0,5 (0,91)	-0,7 (0,13)	36	N/A	2,7 (1,06)	-0,4 (0,96)	-0,5 (0,19)	n.b.	n.b.
Woche 17	73	N/A	2,4 (0,82)	-0,7 (0,90)	-0,8 (0,13)	34	N/A	2,8 (0,95)	-0,2 (0,74)	-0,4 (0,18)	n.b.	n.b.
Woche 21	70	N/A	2,4 (0,95)	-0,7 (0,99)	-0,8 (0,14)	33	N/A	2,7 (1,16)	-0,3 (0,94)	-0,5 (0,21)	n.b.	n.b.
Woche 25 ²	63	N/A	2,3 (0,95)	-0,7 (0,99)	-0,8 (0,15)	30	N/A	2,7 (0,88)	-0,2 (0,70)	-0,4 (0,18)	n.b.	n.b.
Gesamteffekt der Behandlung	N/A	83	N/A	N/A	-0,7 (0,12)	N/A	37	N/A	N/A	-0,5 (0,16)	-0,3 [-0,5; -0,0] 0,0247	-0,447 [-0,836; -0,058]
<i>Analysepopulation: ITT-Population</i>												
<i>Die Analysen basieren auf einem MMRM unter Verwendung des Sandwich-Schätzers zur Schätzung der Varianz-Kovarianz-Matrix. Die abhängige Variable war dabei die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. Jedes dieser Modelle enthielt feste Effekte für die Behandlungsgruppe, den Zeitpunkt sowie die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt. Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorlokalisation und Region. Zudem wurde für den Ausgangswert des entsprechenden Endpunkts als Co-Faktor adjustiert.</i>												
<i>Ein Hedges' g < 0 stellt einen Vorteil von Vimsetinib dar.</i>												
1) Woche 0 entspricht Baseline; 2) Woche 25 entspricht dem Ende der randomisierten Studienphase												
LS: Least Squares; LSMD: Least Squared Mean Difference; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden Daten; n': Anzahl der analysierten Patienten; N/A: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechnet; PF: körperliche Funktionsfähigkeit (physical function); PGIS: Patient Global Impression of Severity; ROM: Bewegungsumfang (range of motion); SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error)												

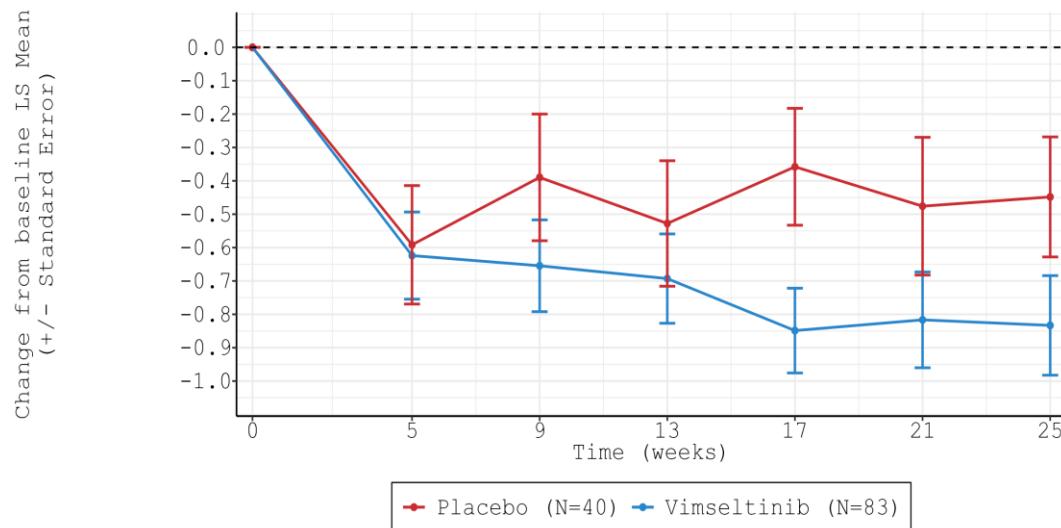
a)



Subjects with data

Vimsetinib	83	73	71	64	66	52	63
Placebo	40	34	30	29	30	28	30

b)



Subjects with data

Vimsetinib	83	82	77	78	73	70	63
Placebo	40	36	34	36	34	33	30

Abbildung 4-8: Veränderung der PGIS-Skalenwerte gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase

a) PGIS-ROM; b) PGIS-PF

Responderanalysen des PGIS zu Woche 25

Im Rahmen der Responderanalysen wurde jeweils der Anteil der Patienten mit einer Senkung des PGIS-Skalenwertes beider Domänen um mindestens 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25 untersucht (vgl. Tabelle 4-56).

In der Domäne PGIS-ROM wiesen 38,6 % der Patienten in der Vimsetinib- und nur 20,0 % der Patienten in der Placebo-Gruppe ein entsprechendes Ansprechen zu Woche 25 auf. Dabei ergibt sich ein RR [95-%-KI] von 1,928 [0,980; 3,792] mit p = 0,0573. Somit liegt für das RR ein numerischer Vorteil für Vimsetinib vor. Bei der Betrachtung des OR [95-%-KI], welches bei 2,528 [1,035; 6,176] liegt, zeigt sich hingegen ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vimsetinib (p = 0,0418). Es ist anzunehmen, dass die beschriebene Diskrepanz auf eine zu geringe Teststärke aufgrund der begrenzten Patientenzahl basierend auf der Orphan-Indikation zurückzuführen ist. Insgesamt stellen die vorliegenden Daten jedoch einen starken Indikator für einen Behandlungsvorteil von Vimsetinib hinsichtlich des PGIS-ROM dar.

In der zweiten untersuchten Domäne PGIS-PF zeigt sich sowohl für das RR als auch für das OR ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vimsetinib (RR [95-%-KI]: 2,100 [1,086; 4,060] mit p = 0,0275; OR [95-%-KI]: 3,147 [1,264; 7,836] mit p = 0,0138). Dabei wiesen 43,4 % der Vimsetinib-behandelten und nur 20,0 % der Placebo-behandelten Patienten eine Senkung des Skalenwertes um mindestens 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25 auf.

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Studie MOTION für den Anteil der Patienten mit einer Senkung der PGIS-Skalenwerte um mindestens 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25

Endpunkt	Vimsetinib (N = 83)	Placebo (N = 40)	Vimsetinib versus Placebo		
	n (%)	n (%)	RR [95-%-KI] p-Wert	OR [95-%-KI] p-Wert	RD [95-%-KI]
PGIS-Domäne: ROM (PGIS-ROM)					
Anteil der Patienten mit einer Senkung des PGIS-ROM-Skalenwertes um mindestens 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25	32 (38,6)	8 (20,0)	1,928 [0,980; 3,792] 0,0573	2,528 [1,035; 6,176] 0,0418	0,191 [0,027; 0,354]
PGIS-Domäne: PF (PGIS-PF)					
Anteil der Patienten mit einer Senkung des PGIS-PF-Skalenwertes um mindestens 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25	36 (43,4)	8 (20,0)	2,100 [1,086; 4,060] 0,0275	3,147 [1,264; 7,836] 0,0138	0,235 [0,076; 0,395]
<i>Analysepopulation: ITT-Population</i>					
<i>Zur Schätzung des RR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes wurde eine log-binomiale Regression verwendet. Die Schätzung des OR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes erfolgte mittels logistischer Regression. Die RD und das entsprechende 95-prozentige Wald-KI wurden anhand eines zweiseitigen CMH-Tests geschätzt.</i>					
<i>Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorlokalisation und Region.</i>					
<i>Fehlende Werte nach Baseline wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.</i>					

Endpunkt	Vimsetinib (N = 83)	Placebo (N = 40)	Vimsetinib versus Placebo		
	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]
PGIS-Domäne: ROM (PGIS-ROM)					
<i>Ein RR und OR > 1 bzw. eine RD > 0 stellen einen Vorteil von Vimsetinib dar.</i>					
CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten mit Ansprechen; OR: Odds Ratio; PF: körperliche Funktionsfähigkeit (physical function); PGIS: Patient Global Impression of Severity; RD: Risikodifferenz; ROM: Bewegungsumfang (range of motion); RR: Relatives Risiko					

Insgesamt betrachtet bieten die Daten der randomisierten Studienphase zum PGIS starke Hinweise auf einen Behandlungsvorteil von Vimsetinib hinsichtlich der Reduktion des Schweregrades der Erkrankung.

Langfristig andauernde Reduktion des Schweregrades der Erkrankung

Zur ergänzenden Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit über die randomisierte Studienphase hinaus, sind im Folgenden die Resultate der anschließenden einarmigen Studienphase zur Reduktion des Schweregrades der Erkrankung deskriptiv dargestellt. Dabei erfolgt eine Betrachtung für diejenigen Patienten, welche sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimsetinib erhalten haben.

Die Langzeit-Daten für die Veränderung der PGIS-Skalenwerte gegenüber dem Ausgangswert zeigen, dass die zum Ende der randomisierten Studienphase Vimsetinib-vermittelte Reduktion des Schweregrades der Erkrankung ebenfalls über den verlängerten Beobachtungszeitraum während der einarmigen Studienphase mindestens stabil blieb (vgl. Tabelle 4-57). So betrug die Veränderung des PGIS-ROM- bzw. des PGIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25 im Mittel -0,6 bzw. -0,7 Punkte (Placebo: -0,2 Punkte in beiden Domänen) und verstärkte sich zu Woche 93 weiter auf -0,9 bzw. -1,0 Punkte.

Tabelle 4-57: Langzeit-Daten für die Veränderung der PGIS-Skalenwerte gegenüber dem Ausgangswert

Erhebungszeitpunkt	Placebo (N = 40)		Vimsetinib (N = 83)	
	n	Δ MW (SD)	n	Δ MW (SD)
Langzeit-Daten für die Veränderung des PGIS-ROM-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert				
Woche 25 ¹	30	-0,2 (0,59)	63	-0,6 (0,94)
Woche 29 ²	N/A	N/A	46	-0,7 (1,06)
Woche 33 ²	N/A	N/A	40	-0,8 (0,99)
Woche 37 ²	N/A	N/A	42	-0,7 (1,25)
Woche 41 ²	N/A	N/A	43	-0,8 (1,09)
Woche 45 ²	N/A	N/A	40	-0,9 (0,95)
Woche 49 ²	N/A	N/A	44	-1,0 (0,94)

Woche 53 ²	N/A	N/A	35	-0,9 (0,83)
Woche 57 ²	N/A	N/A	34	-0,9 (0,97)
Woche 61 ²	N/A	N/A	31	-1,0 (0,95)
Woche 65 ²	N/A	N/A	26	-1,0 (0,92)
Woche 69 ²	N/A	N/A	21	-1,0 (1,14)
Woche 73 ²	N/A	N/A	29	-1,0 (1,00)
Woche 77 ²	N/A	N/A	24	-1,2 (1,13)
Woche 81 ²	N/A	N/A	25	-1,2 (0,90)
Woche 85 ²	N/A	N/A	27	-1,3 (1,13)
Woche 89 ²	N/A	N/A	21	-1,2 (0,83)
Woche 93 ²	N/A	N/A	18	-0,9 (0,94)

Langzeit-Daten für die Veränderung des PGIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert

Woche 25 ¹	30	-0,2 (0,70)	63	-0,7 (0,99)
Woche 29 ²	N/A	N/A	55	-0,9 (0,94)
Woche 33 ²	N/A	N/A	50	-0,7 (1,04)
Woche 37 ²	N/A	N/A	50	-0,8 (1,09)
Woche 41 ²	N/A	N/A	54	-0,7 (0,95)
Woche 45 ²	N/A	N/A	45	-0,9 (1,06)
Woche 49 ²	N/A	N/A	44	-0,9 (0,96)
Woche 53 ²	N/A	N/A	37	-0,9 (0,86)
Woche 57 ²	N/A	N/A	34	-0,8 (0,95)
Woche 61 ²	N/A	N/A	31	-0,9 (1,09)
Woche 65 ²	N/A	N/A	26	-1,1 (0,84)
Woche 69 ²	N/A	N/A	21	-1,0 (1,18)
Woche 73 ²	N/A	N/A	29	-1,1 (0,88)
Woche 77 ²	N/A	N/A	24	-1,1 (0,85)
Woche 81 ²	N/A	N/A	25	-0,9 (0,83)
Woche 85 ²	N/A	N/A	27	-1,1 (0,91)
Woche 89 ²	N/A	N/A	21	-1,2 (0,83)
Woche 93 ²	N/A	N/A	18	-1,0 (1,08)

Analysepopulation: ITT-Population. In den dargestellten Analysen nach Woche 25 wurden diejenigen Patienten berücksichtigt, die sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vismeltnib erhalten haben.

1) Ende der randomisierten Studienphase (vgl. Tabelle 4-55); 2) einarmige Studienphase

EOT: Ende der Behandlung (end of treatment); ITT: Intention-to-treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden Daten; N/A: nicht anwendbar; PF: körperliche Funktionsfähigkeit (physical function); PGIS: Patient Global Impression of Severity; ROM: Bewegungsumfang (range of motion); SD: Standardabweichung (standard deviation)

Die Langzeit-Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Senkung der PGIS-Skalenwerte um mindestens 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert sind in Tabelle 4-58 dargestellt. Diese

zeigen mindestens stabile Ansprechraten über die randomisierte Phase der Studie MOTION hinaus. In der Domäne PGIS-ROM betrug die Ansprechrate zu Woche 25 38,6 % (Placebo: 20,0 %) und blieb auch zu Woche 49 mit 37,3 % auf einem konstanten Niveau. Zum Erhebungszeitpunkt „EOT- bzw. letzte bekannte Visite“ konnte eine weitere Steigerung der Ansprechrate auf 57,8 % beobachtet werden. Für die Domäne PGIS-PF zeigten sich vergleichbare Ergebnisse. Hier lag die Ansprechrate zu Woche 25 bei 43,4 % (Placebo: 20,0 %) und blieb zu Woche 49 mit 39,8 % ebenfalls auf einem konstant hohen Niveau. Zum Erhebungszeitpunkt „EOT- bzw. letzte bekannte Visite“ stieg ebenfalls die Ansprechrate für diese Domäne und betrug dabei 54,2 %.

Tabelle 4-58: Langzeit-Daten für den Anteil der Patienten mit einer Senkung der PGIS-Skalenwerte um mindestens 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert

Endpunkt	Placebo (N = 40)	Vimsetinib (N = 83)		
	Woche 25 ¹	Woche 25 ¹	Woche 49 ²	EOT- bzw. letzte bekannte Visite ^{2,3}
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
PGIS-Domäne: ROM (PGIS-ROM)				
Langzeit-Daten für den Anteil der Patienten mit einer Senkung des PGIS-ROM-Skalenwertes um mindestens 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert	8 (20,0)	32 (38,6)	31 (37,3)	48 (57,8)
PGIS-Domäne: PF (PGIS-PF)				
Langzeit-Daten für den Anteil der Patienten mit einer Senkung des PGIS-PF-Skalenwertes um mindestens 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert	8 (20,0)	36 (43,4)	33 (39,8)	45 (54,2)
<i>Analysepopulation: ITT-Population. In den dargestellten Analysen nach Woche 25 wurden diejenigen Patienten berücksichtigt, die sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimsetinib erhalten haben</i>				
1) Ende der randomisierten Studienphase (vgl. Tabelle 4-56); 2) einarmige Studienphase; 3) Erhebungszeitpunkt ist definiert als letzte während der Behandlung aufgezeichnete Visite von Patienten, die sich noch in Behandlung befinden oder EOT gemäß Protokoll oder Besuch in Zyklus 24, je nachdem, was zuerst eintritt.				
EOT: Ende der Behandlung (end of treatment); ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; PF: körperliche Funktionsfähigkeit (physical function); PGIS: Patient Global Impression of Severity; ROM: Bewegungsumfang (range of motion)				

Insgesamt bestehen hinsichtlich der in der einarmigen Studienphase erhobenen Daten Unsicherheiten aufgrund des offenen Studiendesigns und einer möglichen Verzerrung durch eine Verminderung der Rücklaufquoten. Dennoch bieten die vorliegenden Daten starke Hinweise auf eine nachhaltige und robuste Wirksamkeit von Vimsetinib in Bezug auf die Reduktion des Schweregrades der Erkrankung.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für die Bewertung von Vimseltinib liegt ausschließlich die Studie MOTION vor. Dementsprechend wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Entsprechend den Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 sind die Ergebnisse der Studie MOTION auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.6 Veränderung des Gesundheitszustandes gemessen mittels PGIC

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung der Veränderung des Gesundheitszustandes gemessen mittels PGIC

Studie	Operationalisierung
MOTION	<p>Der PGIC ist ein validierter, standardisierter, vom Patienten auszufüllender Fragebogen zur Erfassung der vom Patienten wahrgenommenen Veränderung seines Gesundheitszustands seit Beginn einer Behandlung. Die Erfassung des Gesamteindrucks der Veränderung des Gesundheitszustandes erfolgt dabei auf einer 7-stufigen kategorialen Skala, die folgende Kategorien umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sehr viel besser • Viel besser • Wenig besser • Keine Änderung • Wenig schlechter • Viel schlechter • Sehr viel schlechter <p>Im Rahmen der Studie MOTION wurden den Patienten 3 PGIC-Fragen gestellt. Dabei sollten die Patienten die Veränderung ihres Gesundheitszustandes im Vergleich zur Baseline in Bezug auf die ihren ROM an der Tumorstelle (PGIC-ROM), die tumorbezogene körperliche Funktionsfähigkeit (PGIC-PF) und die allgemeinen Symptome an der Tumorstelle (PGIC-gesamt) beurteilen.</p> <p>Im vorliegenden Dossier wurden die Ergebnisse des PGIC wie folgt analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücklaufquoten des PGIC • Anteil der Patienten, die die PGIC-Fragen mit „wenig besser“, „viel besser“ oder „sehr viel besser“ beantwortet haben <p>Erhebungszeitraum:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für den direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Vimseltinib (+ BSC) und der Vergleichstherapie Placebo (+ BSC) wurde der vorliegende Endpunkt zu jedem

Behandlungszyklus bis zum Ende der randomisierten Studienphase (Woche 25) erhoben.

- Ergänzend dazu wurde der vorliegende Endpunkt für die langfristige Beurteilung der Wirksamkeit von Vismelitinib während der darauffolgenden einarmigen Studienphase erhoben und die Ergebnisse im vorliegenden Dossier deskriptiv dargestellt.

Analysepopulation:

- Randomisierte Studienphase: ITT-Population, bestehend aus allen randomisierten Patienten. Die Analysen wurden entsprechend der randomisierten Behandlung durchgeführt.
- Einarmige Studienphase: Patienten, welche sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vismelitinib erhalten haben.

BSC: Best-Supportive-Care; ITT: Intention-to-treat; PGIC: Patient Global Impression of Change; ROM: Bewegungsumfang (range of motion)

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

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

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des Gesundheitszustandes gemessen mittels PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOTION	niedrig	ja ¹	ja ¹	ja	ja	niedrig ¹

1) Bezogen auf die randomisierte Studienphase. Während der anschließenden einarmigen Studienphase erhielten alle in der Studie verbliebenen Patienten Vismelitinib in unverblindeter Form.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Alle Patienten sowie das gesamte Studienpersonal, einschließlich des Prüfarztes, des Studienmonitors und des Studienteams, waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Darstellung erfolgt ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zudem liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Gesundheitszustandes gemessen mittels PGIC“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunktes „Veränderung des Gesundheitszustandes gemessen mittels PGIC“ während der randomisierten Studienphase dargestellt. Relevant bei der Auswertung patientenberichteter Endpunkte sind die Rücklaufquoten der entsprechenden Fragebögen. Grundsätzlich erfolgt dabei die Berechnung der Rücklaufquoten aus der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die den Fragebogen zu den entsprechenden Erhebungszeitpunkten ausgefüllt haben, dividiert durch den Nenner. Im vorliegenden Dossier wurden die Rücklaufquoten anhand von 2 verschiedenen Methoden berechnet, bei denen jeweils unterschiedliche Kriterien zur Bestimmung des Nenners (N) verwendet wurden:

- N^a = Anzahl der Patienten zu Baseline (ITT-Population)
- N^b = Anzahl der Patienten aus der ITT-Population, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie waren

Die Verwendung von N^b wird dabei grundsätzlich als zu bevorzugende Methode betrachtet. Die ITT-Population (N^a) umfasst alle initial randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie die Studie abgebrochen haben, verstorben sind oder nicht mehr teilnahmebereit sind. Patienten, die die Studie bereits verlassen haben, können den Fragebogen physikalisch nicht ausfüllen. Ihre Einbeziehung in den Nenner verringert die Rücklaufquote künstlich und unterschätzt damit die tatsächliche Rücklaufquote. Daher ist die Verwendung adjustierter Rücklaufquoten zu bevorzugen, wobei nur Patienten berücksichtigt werden, die zum Erhebungszeitpunkt noch aktiv in der Studie waren. Somit wird die praktische Machbarkeit der Datenerhebung widergespiegelt.

Die Rücklaufquoten des PGIC während der randomisierten Studienphase sind in Tabelle 4-61 dargestellt. Die Rücklaufquoten liegen dabei für alle erhobenen Domänen zum Ende der randomisierten Studienphase bei über 70 %. Die Stichprobe ist somit repräsentativ. Zudem betragen die Unterschiede der Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen weniger als 15 %. Folglich liegen keine systematischen Unterschiede in der Beantwortung der Fragebögen vor. Somit bietet die Studie MOTION eine robuste Datengrundlage für die Bewertung der Veränderung des Gesundheitszustandes anhand des PGIC.

Tabelle 4-61: Rücklaufquoten (Patienten in Analyse) des PGIC während der randomisierten Studienphase

Erhebungszeitpunkt	Vimsetlinib		Placebo	
	n/N ^a (%)	n/N ^b (%)	n/N ^a (%)	n/N ^b (%)
PGIC-Domäne: ROM an der Tumorstelle (PGIC-ROM)				
Woche 5	73/83 (88,0)	73/83 (88,0)	34/40 (85,0)	34/38 (89,5)
Woche 9	70/83 (84,3)	70/83 (84,3)	30/40 (75,0)	30/38 (78,9)
Woche 13	64/83 (77,1)	64/83 (77,1)	29/40 (72,5)	29/38 (76,3)
Woche 17	66/83 (79,5)	66/83 (79,5)	30/40 (75,0)	30/37 (81,1)
Woche 21	53/83 (63,9)	53/80 (66,3)	28/40 (70,0)	28/37 (75,7)
Woche 25 ¹	64/83 (77,1)	64/80 (80,0)	30/40 (75,0)	30/37 (81,1)
PGIC-Domäne: tumorbezogene PF (PGIC-PF)				
Woche 5	82/83 (98,8)	82/83 (98,8)	36/40 (90,0)	36/38 (94,7)
Woche 9	77/83 (92,8)	77/83 (92,8)	34/40 (85,0)	34/38 (89,5)
Woche 13	78/83 (94,0)	78/83 (94,0)	36/40 (90,0)	36/38 (94,7)
Woche 17	73/83 (88,0)	73/83 (88,0)	34/40 (85,0)	34/37 (91,9)
Woche 21	70/83 (84,3)	70/80 (87,5)	33/40 (82,5)	33/37 (89,2)
Woche 25 ¹	64/83 (77,1)	64/80 (80,0)	30/40 (75,0)	30/37 (81,1)
PGIC-Domäne: Symptome an der Tumorstelle (PGIC-gesamt)				
Woche 5	73/83 (88,0)	73/83 (88,0)	34/40 (85,0)	34/38 (89,5)
Woche 9	70/83 (84,3)	70/83 (84,3)	30/40 (75,0)	30/38 (78,9)
Woche 13	64/83 (77,1)	64/83 (77,1)	29/40 (72,5)	29/38 (76,3)
Woche 17	66/83 (79,5)	66/83 (79,5)	30/40 (75,0)	30/37 (81,1)
Woche 21	53/83 (63,9)	53/80 (66,3)	28/40 (70,0)	28/37 (75,7)
Woche 25 ¹	64/83 (77,1)	64/80 (80,0)	30/40 (75,0)	30/37 (81,1)

1) Woche 25 entspricht dem Ende der randomisierten Studienphase.

N^a: Anzahl der Patienten zu Baseline (ITT-Population); N^b: Anzahl der Patienten aus der ITT-Population, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie waren; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden Daten; PF: körperliche Funktionsfähigkeit (physical function); PGIC: Patient Global Impression of Change; ROM: Bewegungsumfang (range of motion)

Zur Bewertung möglicher Behandlungsunterschiede hinsichtlich der Veränderung des Gesundheitszustandes gemessen mittels PGIC wurden Responderanalysen des PGIC zu Woche 25 durchgeführt und die Ergebnisse nachfolgend dargestellt.

Responderanalysen des PGIC zu Woche 25

Die Responderanalysen des PGIC, in denen der Anteil der Patienten untersucht wurde, die die PGIC-Fragen zu Woche 25 mit „wenig besser“, „viel besser“ oder „sehr viel besser“ beantwortet haben, zeigen einen signifikanten Behandlungsvorteil für Vimsetlinib in allen 3 untersuchten Domänen (vgl. Tabelle 4-62).

Für die Domäne PGIC-ROM, welche der Beurteilung der ROM an der Tumorstelle dient, ergibt sich eine Ansprechraten von 63,9 % in der Gruppe der Vimseltinib-behandelten Patienten. Dahingegen wiesen in der Placebo-Gruppe lediglich 20,0 % der Patienten ein entsprechendes Ansprechen auf. Daraus resultiert ein RR [95 %-KI] von 3,238 [1,710; 6,132] mit p = 0,0003 und somit ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vimseltinib.

In der zweiten untersuchten Domäne PGIC-PF, welche der Bewertung der tumorbezogenen körperliche Funktion dient, zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Behandlungsvorteil für Vimseltinib bei einem RR [95 %-KI] von 2,952 [1,630; 5,348] mit p = 0,0004. Hierbei wiesen 43,4 % der Patienten in der Vimseltinib-Gruppe und 20,0 % der Patienten in der Placebo-Gruppe ein entsprechendes Ansprechen auf.

Die Ergebnisse der Domänen PGIC-ROM und PGIC-PF werden zudem im Rahmen der Gesamtbetrachtung der Symptome an der Tumorstelle mittels der Domäne PGIC-gesamt bestätigt. So zeigte sich im PGIC-gesamt eine Ansprechraten von 43,4 % in der Gruppe der Vimseltinib-behandelten Patienten sowie von 20,0 % in der Placebo-Gruppe. Dabei ergibt sich ein RR [95 %-KI] von 2,952 [1,630; 5,348] mit p = 0,0004. Folglich ist auch für die dritte untersuchte PGIC-Domäne ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vimseltinib belegt.

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Studie MOTION für den Anteil der Patienten, die die PGIC-Fragen zu Woche 25 mit „wenig besser“, „viel besser“ oder „sehr viel besser“ beantwortet haben

Endpunkt	Vimseltinib (N = 83)	Placebo (N = 40)	Vimseltinib versus Placebo		
	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]
PGIC-Domäne: ROM an der Tumorstelle (PGIC-ROM)					
Anteil der Patienten, die den PGIC-ROM zu Woche 25 mit „wenig besser“, „viel besser“ oder „sehr viel besser“ beantwortet haben	53 (63,9)	8 (20,0)	3,238 [1,710; 6,132] 0,0003	7,049 [2,877; 17,268] <0,0001	0,434 [0,269; 0,599]
PGIC-Domäne: tumorbezogene PF (PGIC-PF)					
Anteil der Patienten, die den PGIC-PF zu Woche 25 mit „wenig besser“, „viel besser“ oder „sehr viel besser“ beantwortet haben	55 (66,3)	9 (22,5)	2,952 [1,630; 5,348] 0,0004	6,782 [2,829; 16,260] <0,0001	0,433 [0,266; 0,599]

Endpunkt	Vimsetinib (N = 83)	Placebo (N = 40)	Vimsetinib versus Placebo		
	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]
PGIC-Domäne: Symptome an der Tumorstelle (PGIC-gesamt)					
Anteil der Patienten, die den PGIC-gesamt zu Woche 25 mit „wenig besser“, „viel besser“ oder „sehr viel besser“ beantwortet haben	55 (66,3)	9 (22,5)	2,952 [1,630; 5,348] 0,0004	6,782 [2,829; 16,260] <0,0001	0,433 [0,266; 0,599]
<i>Analysepopulation: ITT-Population</i> <i>Zur Schätzung des RR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes wurde eine log-binomiale Regression verwendet. Die Schätzung des OR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes erfolgte mittels logistischer Regression. Die RD und das entsprechende 95-prozentige Wald-KI wurden anhand eines zweiseitigen CMH-Tests geschätzt.</i> <i>Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorlokalisierung und Region.</i> <i>Fehlende Werte nach Baseline wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.</i> <i>Ein RR und OR > 1 bzw. eine RD > 0 stellen einen Vorteil von Vimsetinib dar.</i>					
CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten mit Ansprechen; OR: Odds Ratio; PF: körperliche Funktionsfähigkeit (physical function); PGIC: Patient Global Impression of Change; RD: Risikodifferenz; ROM: Bewegungsumfang (range of motion); RR: Relatives Risiko					

Insgesamt belegen die in der Studie MOTION mittels PGIC erhobenen Daten einen klaren Therapievorteil für Vimsetinib hinsichtlich der Veränderung des Gesundheitszustandes gegenüber Baseline.

Langfristig andauernde Verbesserung des Gesundheitszustandes gemessen mittels PGIC

Zur ergänzenden Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit über die randomisierte Studienphase hinaus, wurden nachfolgend die Ergebnisse der anschließenden einarmigen Studienphase zur Verbesserung des Gesundheitszustandes gemessen mittels PGIC deskriptiv dargestellt. Dabei erfolgt eine Betrachtung für diejenigen Patienten, welche sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimsetinib erhalten haben.

Die Langzeit-Ergebnisse für den Anteil der Patienten, die die PGIC-Fragen mit „wenig besser“, „viel besser“ oder „sehr viel besser“ beantwortet haben, bestätigen die langfristig stabile Wirksamkeit von Vimsetinib im Hinblick auf die Veränderung des Gesundheitszustandes (vgl. Tabelle 4-63). So zeigt sich für alle 3 untersuchten PGIC-Domänen nur eine moderate Abnahme der Ansprechrate zu Woche 49. Dabei sinken die berechneten Ansprechraten für den PGIC-ROM, den PGIC-PF und den PGIC-gesamt von 63,9 %, 66,3 % und 66,3 % zu Woche 25 (Placebo: 20,0 %, 22,5 % und 22,5 %) auf 45,8 %, 45,8 % und 48,2 % zu Woche 49 leicht ab. Es ist davon auszugehen, dass die leichte Abnahme der Ansprechrate auf die durchgeführte Non-Responder-Imputation für Patienten, die die Behandlung vor Woche 49 abgebrochen haben, zurückzuführen ist. Die Ergebnisse zum Erhebungszeitpunkt „EOT- bzw. letzte bekannte Visite“ bekräftigt diese Annahme. Die ermittelten Ansprechraten zu diesem Erhebungszeitpunkt von 73,5 %, 78,3 % und 75,9 % bestätigt die langfristig stabile Wirksamkeit von Vimsetinib im Hinblick auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes.

Tabelle 4-63: Langzeit-Daten für den Anteil der Patienten, die die PGIC-Fragen mit „wenig besser“, „viel besser“ oder „sehr viel besser“ beantwortet haben

Endpunkt	Placebo (N = 40)	Vimsetinib (N = 83)		
	Woche 25 ¹	Woche 25 ¹	Woche 49 ²	EOT- bzw. letzte bekannte Visite ^{2,3}
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
PGIC-Domäne: ROM an der Tumorstelle (PGIC-ROM)				
Langzeit-Daten für den Anteil der Patienten, die den PGIC-ROM mit „wenig besser“, „viel besser“ oder „sehr viel besser“ beantwortet haben	8 (20,0)	53 (63,9)	38 (45,8)	61 (73,5)
PGIC-Domäne: tumorbezogene PF (PGIC-PF)				
Langzeit-Daten für den Anteil der Patienten, die den PGIC-PF mit „wenig besser“, „viel besser“ oder „sehr viel besser“ beantwortet haben	9 (22,5)	55 (66,3)	38 (45,8)	65 (78,3)
PGIC-Domäne: Symptome an der Tumorstelle (PGIC-gesamt)				
Langzeit-Daten für den Anteil der Patienten, die den PGIC-gesamt mit „wenig besser“, „viel besser“ oder „sehr viel besser“ beantwortet haben	9 (22,5)	55 (66,3)	40 (48,2)	63 (75,9)
<i>Analysepopulation: ITT-Population. In den dargestellten Analysen nach Woche 25 wurden diejenigen Patienten berücksichtigt, die sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimsetinib erhalten haben</i>				
1) Ende der randomisierten Studienphase (vgl. Tabelle 4-62); 2) einarmige Studienphase; 3) Erhebungszeitpunkt ist definiert als letzte während der Behandlung aufgezeichnete Visite von Patienten, die sich noch in Behandlung befinden oder EOT gemäß Protokoll oder Besuch in Zyklus 24, je nachdem, was zuerst eintritt.				
EOT: Ende der Behandlung (end of treatment); ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; PF: körperliche Funktionsfähigkeit (physical function); PGIC: Patient Global Impression of Change; ROM: Bewegungsumfang (range of motion)				

Insgesamt bestehen hinsichtlich der in der einarmigen Studienphase erhobenen Daten Unsicherheiten aufgrund des offenen Studiendesigns und einer möglichen Verzerrung durch eine Verminderung der Rücklaufquoten. Trotz bestehender Unsicherheiten belegen die vorliegenden Ergebnisse deutlich eine anhaltende Wirksamkeit von Vimsetinib hinsichtlich der spürbaren Verbesserung des Gesundheitszustandes, gemessen anhand des PGIC.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für die Bewertung von Vimsetinib liegt ausschließlich die Studie MOTION vor. Dementsprechend wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Entsprechend den Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 sind die Ergebnisse der Studie MOTION auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen mittels EQ-5D-5L VAS

Studie	Operationalisierung
MOTION	<p>Bei der VAS des EQ-5D-5L handelt es sich um das 6. Item des validierten, standardisierten, vom Patienten auszufüllenden indikationsübergreifenden Fragebogens der EuroQoL Gruppe zur Erfassung des Gesundheitszustandes. Die EQ-5D-5L VAS erfasst die vom Patienten selbst berichtete Einschätzung seiner Gesundheit auf einer vertikalen Skala von „schlechtester vorstellbarer Gesundheitsstatus (0)“ bis „bester vorstellbarer Gesundheitsstatus (100)“. Der Patient gibt auf der Skala seinen aktuellen Gesundheitszustand an.</p> <p>Im vorliegenden Dossier wurden zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustandes folgende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücklaufquoten der EQ-5D-5L VAS • Veränderung des Skalenwertes der EQ-5D-5L VAS gegenüber dem Ausgangswert • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert <p>Erhebungszeitraum:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für den direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Vimsetinib (+ BSC) und der Vergleichstherapie Placebo (+ BSC) wurde der vorliegende Endpunkt ab Baseline (Woche 0) bis zum Ende der randomisierten Studienphase (Woche 25) erhoben. • Ergänzend dazu wurde der vorliegende Endpunkt für die langfristige Beurteilung der Wirksamkeit von Vimsetinib während der darauffolgenden einarmigen Studienphase erhoben und die Ergebnisse im vorliegenden Dossier deskriptiv dargestellt. <p>Analysepopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte Studienphase: ITT-Population, bestehend aus allen randomisierten Patienten. Die Analysen wurden entsprechend der randomisierten Behandlung durchgeführt. • Einarmige Studienphase: Patienten, welche sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimsetinib erhalten haben.

BSC: Best-Supportive-Care; EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension Five-Level; ITT: Intention-to-treat; VAS: visuelle Analogskala

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

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

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D-5L VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkt/Erheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOTION	niedrig	ja ¹	ja ¹	ja	ja	niedrig ¹

1) Bezogen auf die randomisierte Studienphase. Während der anschließenden einarmigen Studienphase erhielten alle in der Studie verbliebenen Patienten Vimseltinib in unverblindeter Form.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Alle Patienten sowie das gesamte Studienpersonal, einschließlich des Prüfarztes, des Studienmonitors und des Studienteams, waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Darstellung erfolgt ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zudem liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D-5L VAS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nachfolgend werden die Ergebnisse des Endpunktes „Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D-5L VAS“ während der randomisierten Studienphase dargestellt. Relevant bei der Auswertung patientenberichteter Endpunkte sind die Rücklaufquoten der entsprechenden Fragebögen. Grundsätzlich erfolgt dabei die Berechnung der Rücklaufquoten aus der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die den Fragebogen zu den entsprechenden Erhebungszeitpunkten ausgefüllt haben, dividiert durch den Nenner. Im vorliegenden Dossier wurden die Rücklaufquoten anhand von 2 verschiedenen Methoden berechnet, bei denen jeweils unterschiedliche Kriterien zur Bestimmung des Nenners (N) verwendet wurden:

- N^a = Anzahl der Patienten zu Baseline (ITT-Population)

- N^b = Anzahl der Patienten aus der ITT-Population, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie waren

Die Verwendung von N^b wird dabei grundsätzlich als zu bevorzugende Methode betrachtet. Die ITT-Population (N^a) umfasst alle initial randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie die Studie abgebrochen haben, verstorben sind oder nicht mehr teilnahmebereit sind. Patienten, die die Studie bereits verlassen haben, können den Fragebogen physikalisch nicht ausfüllen. Ihre Einbeziehung in den Nenner verringert die Rücklaufquote künstlich und unterschätzt damit die tatsächliche Rücklaufquote. Daher ist die Verwendung adjustierter Rücklaufquoten zu bevorzugen, wobei nur Patienten berücksichtigt werden, die zum Erhebungszeitpunkt noch aktiv in der Studie waren. Somit wird die praktische Machbarkeit der Datenerhebung widergespiegelt.

Die Rücklaufquoten der EQ-5D-5L VAS während der randomisierten Studienphase sind in Tabelle 4-66 dargestellt. Die Rücklaufquoten liegen dabei für alle erhobenen Domänen zum Ende der randomisierten Studienphase bei über 70 %. Die Stichprobe ist somit repräsentativ. Zudem betragen die Unterschiede der Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen weniger als 15 %. Folglich liegen keine systematischen Unterschiede in der Beantwortung der Fragebögen vor. Somit bietet die Studie MOTION eine robuste Datengrundlage für die Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D-5L VAS.

Tabelle 4-66: Rücklaufquoten (Patienten in Analyse) der EQ-5D-5L VAS während der randomisierten Studienphase

Erhebungszeitpunkt	Vimelitinib		Placebo	
	n/ N^a (%)	n/ N^b (%)	n/ N^a (%)	n/ N^b (%)
Woche 0 ¹	83/83 (100,0)	83/83 (100,0)	40/40 (100,0)	40/40 (100,0)
Woche 5	73/83 (88,0)	73/83 (88,0)	35/40 (87,5)	35/38 (92,1)
Woche 9	72/83 (86,7)	72/83 (86,7)	30/40 (75,0)	30/38 (78,9)
Woche 13	63/83 (75,9)	63/83 (75,9)	29/40 (72,5)	29/38 (76,3)
Woche 17	66/83 (79,5)	66/83 (79,5)	30/40 (75,0)	30/37 (81,1)
Woche 21	53/83 (63,9)	53/80 (66,3)	28/40 (70,0)	28/37 (75,7)
Woche 25 ²	64/83 (77,1)	64/80 (80,0)	30/40 (75,0)	30/37 (81,1)

1) Woche 0 entspricht Baseline; 2) Woche 25 entspricht dem Ende der randomisierten Studienphase.

N^a : Anzahl der Patienten zu Baseline (ITT-Population); N^b : Anzahl der Patienten aus der ITT-Population, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie waren; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden Daten

Um mögliche Behandlungsunterschiede in Bezug auf den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D-5L VAS zu bewerten, erfolgte zum einen eine Betrachtung der Veränderung des Skalenwertes der EQ-5D-5L VAS gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase. Zum anderen wurden Responderanalysen der EQ-5D-5L VAS zu Woche 25 durchgeführt. Die Ergebnisse der aufgeführten Analysen sind im Folgenden dargestellt.

Veränderung des Skalenwertes der EQ-5D-5L VAS gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase

Die Auswertung der Ergebnisse für die Veränderung des Skalenwertes der EQ-5D-5L VAS gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase zeigt einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Vimsetinib (vgl. Tabelle 4-67).

Dabei liegt eine LSMD [95-%-KI] von 6,4 [2,1; 10,8] mit $p = 0,0043$ vor. Die standardisierte Mittelwertsdifferenz Hedges' g [95-%-KI] beträgt 0,577 [0,182; 0,972].

Zur zusätzlichen Veranschaulichung wurde die Veränderung der LS MW der EQ-5D-5L VAS gegenüber dem Ausgangswert im Verlauf der randomisierten Studienphase in Abbildung 4-9 graphisch dargestellt. Anhand dessen wird der klare Behandlungsvorteil von Vimsetinib im Hinblick auf die Veränderung des Skalenwertes der EQ-5D-5L VAS gegenüber dem Ausgangswert weiter visuell verdeutlicht.

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Studie MOTION für die Veränderung des Skalenwertes der EQ-5D-5L VAS gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase

Erhebungszeitpunkt	Vimsetinib (N = 83)					Placebo (N = 40)					Vimsetinib versus Placebo	
	n	n'	MW (SD)	Δ MW (SD)	Δ LS MW (SE)	n	n'	MW (SD)	Δ MW (SD)	Δ LS MW (SE)	LSMD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Veränderung des Skalenwertes der EQ 5D-5L VAS gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase												
Woche 0 ¹	83	N/A	61,4 (19,53)	N/A	N/A	40	N/A	60,2 (20,63)	N/A	N/A	N/A	N/A
Woche 5	73	N/A	67,6 (17,25)	5,7 (18,14)	7,6 (2,44)	35	N/A	63,4 (18,28)	3,8 (14,32)	4,5 (2,68)	n.b.	n.b.
Woche 9	72	N/A	69,3 (16,49)	8,4 (18,04)	9,5 (2,02)	30	N/A	66,2 (18,90)	5,1 (17,56)	6,1 (2,97)	n.b.	n.b.
Woche 13	63	N/A	70,2 (16,47)	10,6 (19,10)	11,0 (2,33)	29	N/A	63,7 (19,08)	3,5 (16,85)	3,6 (2,88)	n.b.	n.b.
Woche 17	66	N/A	72,0 (16,39)	11,6 (22,80)	12,9 (2,35)	30	N/A	65,6 (18,15)	2,0 (13,18)	3,9 (2,93)	n.b.	n.b.
Woche 21	53	N/A	73,0 (15,26)	11,1 (21,48)	14,4 (2,45)	28	N/A	68,8 (18,63)	4,0 (14,65)	6,0 (2,98)	n.b.	n.b.
Woche 25 ²	64	N/A	74,1 (14,99)	12,0 (19,92)	13,5 (2,35)	30	N/A	67,5 (15,94)	4,0 (17,29)	6,1 (2,85)	n.b.	n.b.
Gesamteffekt der Behandlung	N/A	83	N/A	N/A	11,5 (2,00)	N/A	36	N/A	N/A	5,1 (2,34)	6,4 [2,1; 10,8] 0,0043	0,577 [0,182; 0,972]
<i>Analysepopulation: ITT-Population</i>												
Die Analysen basieren auf einem MMRM unter Verwendung des Sandwich-Schätzers zur Schätzung der Varianz-Kovarianz-Matrix. Die abhängige Variable war dabei die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. Jedes dieser Modelle enthielt feste Effekte für die Behandlungsgruppe, den Zeitpunkt sowie die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt. Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorlokalisation und Region. Zudem wurde für den Ausgangswert des entsprechenden Endpunkts als Co-Faktor adjustiert.												
Ein Hedges' g > 0 stellt einen Vorteil von Vimsetinib dar.												
1) Woche 0 entspricht Baseline; 2) Woche 25 entspricht dem Ende der randomisierten Studienphase												
EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension Five-Level; LS: Least Squares; LSMD: Least Squared Mean Difference; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden Daten; n': Anzahl der analysierten Patienten; N/A: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechnet; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); VAS: visuelle Analogskala												

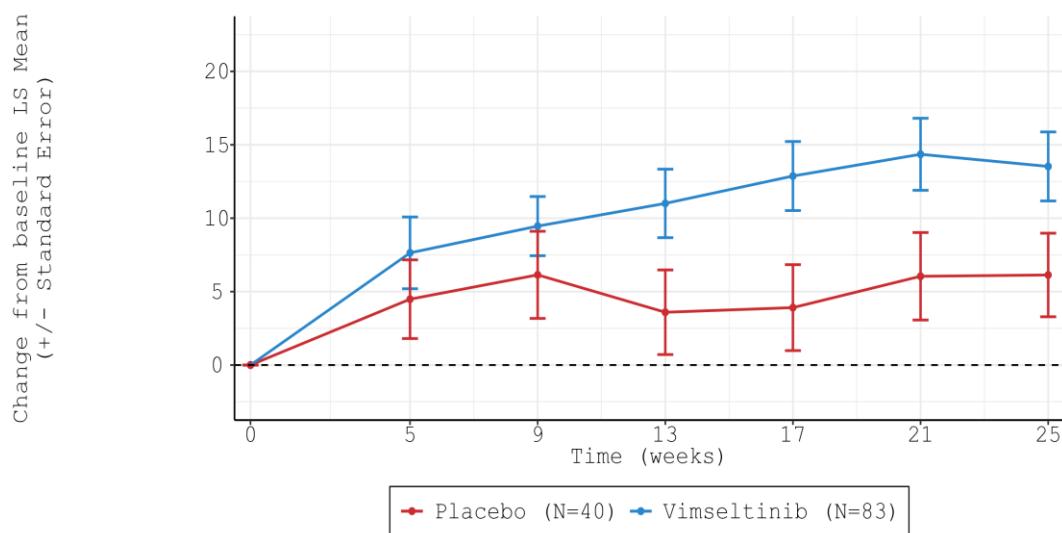


Abbildung 4-9: Veränderung des Skalenwertes der EQ-5D-5L VAS gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase

Responderanalyse der EQ-5D-5L VAS zu Woche 25

Die Responderanalyse der EQ-5D-5L VAS zu Woche 25 bestätigt den signifikanten Behandlungsvorteil von Vimsetinib (vgl. Tabelle 4-68). Während nur 10,0 % der Patienten in der Placebo-Gruppe eine Verbesserung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25 erreichten, betrug die Ansprechraten in der Vimsetinib-Gruppe 31,3 %. Daraus ergibt sich ein RR [95 %-KI] von 3,197 [1,211; 8,443] mit p = 0,0190.

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Studie MOTION für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25

Endpunkt	Vimsetinib (N = 83)	Placebo (N = 40)	Vimsetinib versus Placebo		
	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25	26 (31,3)	4 (10,0)	3,197 [1,211; 8,443] 0,0190	4,351 [1,381; 13,710] 0,0120	0,215 [0,079; 0,352]
<i>Analysepopulation: ITT-Population</i>					

Endpunkt	Vimsetinib (N = 83)	Placebo (N = 40)	Vimsetinib versus Placebo		
	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]
<p>Zur Schätzung des RR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes wurde eine log-binomiale Regression verwendet. Die Schätzung des OR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes erfolgte mittels logistischer Regression. Die RD und das entsprechende 95-prozentige Wald-KI wurden anhand eines zweiseitigen CMH-Tests geschätzt.</p> <p>Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorlokalisation und Region.</p> <p>Fehlende Werte nach Baseline wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.</p> <p>Ein RR und OR > 1 bzw. eine RD > 0 stellen einen Vorteil von Vimsetinib dar.</p>					
<p>CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension Five-Level; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten mit Ansprechen; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Zusammenfassend liegt eine belastbare Datengrundlage vor, welche einen signifikanten Behandlungsvorteil von Vimsetinib in Bezug auf die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes belegt.

Langfristig andauernde Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen mittels EQ-5D-5L VAS

Zur ergänzenden Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit über die randomisierte Studienphase hinaus, sind im Folgenden die Resultate der anschließenden einarmigen Studienphase zur Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen mittels EQ-5D-5L VAS deskriptiv dargestellt. Dabei erfolgt eine Betrachtung für diejenigen Patienten, welche sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimsetinib erhalten haben.

Die Langzeit-Daten für die Veränderung des Skalenwertes der EQ 5D-5L VAS gegenüber dem Ausgangswert zeigen, dass die zum Ende der randomisierten Studienphase bestehende, Vimsetinib-vermittelte Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes ebenfalls über den verlängerten Beobachtungszeitraum während der einarmigen Studienphase stabil blieb (vgl. Tabelle 4-69). So betrug der mittlere Skalenwert der EQ 5D-5L VAS gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25 12,0 Punkte (Placebo: 4,0 Punkte) und blieb mit 11,7 Punkten zu Woche 93 stabil.

Tabelle 4-69: Langzeit-Daten für die Veränderung des Skalenwertes der EQ-5D-5L VAS gegenüber dem Ausgangswert

Erhebungszeitpunkt	Placebo (N = 40)		Vimsetinib (N = 83)	
	n	Δ MW (SD)	n	Δ MW (SD)
Langzeit-Daten für die Veränderung des Skalenwertes der EQ-5D-5L VAS gegenüber dem Ausgangswert				
Woche 25 ¹	30	4,0 (17,29)	64	12,0 (19,92)
Woche 29 ²	N/A	N/A	46	14,1 (22,18)
Woche 33 ²	N/A	N/A	40	10,4 (22,27)
Woche 37 ²	N/A	N/A	42	15,1 (23,23)
Woche 41 ²	N/A	N/A	43	11,6 (24,06)
Woche 45 ²	N/A	N/A	40	14,8 (19,42)
Woche 49 ²	N/A	N/A	44	11,0 (23,37)
Woche 53 ²	N/A	N/A	34	8,4 (22,33)
Woche 57 ²	N/A	N/A	35	9,1 (17,97)
Woche 61 ²	N/A	N/A	31	11,5 (22,69)
Woche 65 ²	N/A	N/A	26	11,5 (15,87)
Woche 69 ²	N/A	N/A	21	14,4 (22,77)
Woche 73 ²	N/A	N/A	29	12,4 (21,19)
Woche 77 ²	N/A	N/A	24	13,5 (23,05)
Woche 81 ²	N/A	N/A	25	14,9 (19,94)
Woche 85 ²	N/A	N/A	26	12,3 (21,95)
Woche 89 ²	N/A	N/A	21	15,7 (19,40)
Woche 93 ²	N/A	N/A	18	11,7 (25,21)
<i>Analysepopulation: ITT-Population. In den dargestellten Analysen nach Woche 25 wurden diejenigen Patienten berücksichtigt, die sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimsetinib erhalten haben.</i>				
1) Ende der randomisierten Studienphase (vgl. Tabelle 4-67); 2) einarmige Studienphase				
EOT: Ende der Behandlung (end of treatment); EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension Five-Level; ITT: Intention-to-treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden Daten; N/A: nicht anwendbar; SD: Standardabweichung (standard deviation); VAS: visuelle Analogskala				

Die Langzeit-Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert bekräftigen eine anhaltend stabile Wirksamkeit von Vimsetinib im Hinblick auf die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes. So betrug die Ansprechrate zu Woche 25 31,3 % (Placebo: 10,0 %) und blieb auch zu Woche 49 mit 21,7 % auf einem hohen Niveau (vgl. Tabelle 4-70). Dabei ist davon auszugehen, dass die leichte Senkung der Ansprechrate auf die durchgeführte Non-Responder-Imputation für Patienten, die die Behandlung vor Woche 49 abgebrochen haben, zurückzuführen ist. Dass dabei von keiner tatsächlichen Abnahme der Wirksamkeit von Vimsetinib auszugehen ist, zeigen die Ergebnisse zum Erhebungszeitpunktes „EOT- bzw.

letzte bekannte Visite“. Dabei zeigt sich mit von 41,0 % eine Ansprechrate, welche die Ansprechrate zu Woche 25 sogar übersteigt.

Tabelle 4-70: Langzeit-Daten für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert

Endpunkt	Placebo (N = 40)	Vimsetinib (N = 83)		
	Woche 25 ¹	Woche 25 ¹	Woche 49 ²	EOT- bzw. letzte bekannte Visite ^{2,3}
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Langzeit-Daten für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25	4 (10,0)	26 (31,3)	18 (21,7)	34 (41,0)
<i>Analysepopulation: ITT-Population. In den dargestellten Analysen nach Woche 25 wurden diejenigen Patienten berücksichtigt, die sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimsetinib erhalten haben</i>				
1) Ende der randomisierten Studienphase (vgl. Tabelle 4-68); 2) einarmige Studienphase; 3) Erhebungszeitpunkt ist definiert als letzte während der Behandlung aufgezeichnete Visite von Patienten, die sich noch in Behandlung befinden oder EOT gemäß Protokoll oder Besuch in Zyklus 24, je nachdem, was zuerst eintritt.				
EOT: Ende der Behandlung (end of treatment); EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension Five-Level; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; VAS: visuelle Analogskala				

Insgesamt bestehen hinsichtlich der in der einarmigen Studienphase erhobenen Daten Unsicherheiten aufgrund des offenen Studiendesigns und einer möglichen Verzerrung durch eine Verminderung der Rücklaufquoten. Trotz der bestehenden Unsicherheiten liefern die vorliegenden Ergebnisse starke Hinweise auf eine fortlaufende Wirksamkeit von Vimsetinib im Hinblick auf eine nachhaltige Verbesserung des Gesundheitszustandes.

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

Für die Bewertung von Vimsetinib liegt ausschließlich die Studie MOTION vor. Dementsprechend wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Entsprechend den Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 sind die Ergebnisse der Studie MOTION auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.8 Tumoransprechen

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung des Tumoransprechens

Studie	Operationalisierung
MOTION	<p>Der Endpunkt „Tumoransprechen“ umfasst die ORR, welche die CR und PR beinhalten, wobei diese zum Nachweis der Robustheit der Ergebnisse sowohl gemäß RECIST v1.1 als auch gemäß mRECIST und TVS bewertet wurden. Die Bewertung basierte auf MRT-Aufnahmen des betroffenen Gelenks. Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte mittels IRR durch einen oder mehrere unabhängige, vom Sponsor benannte radiologische Gutachter. Im Fall der Bewertung gemäß RECIST v1.1 erfolgte zusätzliche eine Beurteilung durch den Prüfarzt.</p> <p>Die Kriterien für das Ansprechen gemäß des RECIST v1.1 sowie des TVS sind in Tabelle 4-7 und Tabelle 4-8 aufgeführt. Die mRECIST-Kriterien sind identisch mit den Kriterien von RECIST v1.1, mit der Ausnahme, dass die Messungen entlang der kurzen Achse senkrecht zur längsten Abmessung und idealerweise auch an einer reproduzierbaren benachbarten Markierung, wie dem Oberschenkelknochen oder einer Sehne, vorgenommen werden. Alle anderen Konventionen, die für RECIST v1.1 gelten, gelten ebenfalls für mRECIST.</p> <p>Neben den Ansprechraten wurde im Rahmen der Studie MOTION die DOR erhoben, um eine Beurteilung der Persistenz des therapeutischen Effektes zu ermöglichen. Dabei wurde die Zeit vom ersten PR oder CR bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Tod bestimmt.</p> <p>Im vorliegenden Dossier wurden somit zur Beurteilung des Tumoransprechens folgende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR gemäß RECIST v1.1 / mRECIST / TVS • CR gemäß RECIST v1.1 / mRECIST / TVS • PR gemäß RECIST v1.1 / mRECIST / TVS • DOR gemäß RECIST v1.1 / mRECIST / TVS bei Patienten mit ORR <p>Erhebungszeitraum:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für den direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Vimseltinib (+ BSC) und der Vergleichstherapie Placebo (+ BSC) wurde der vorliegende Endpunkt ab Baseline (Woche 0) bis zum Ende der randomisierten Studienphase (Woche 25) erhoben. • Ergänzend dazu wurde der vorliegende Endpunkt für die langfristige Beurteilung der Wirksamkeit von Vimseltinib während der darauffolgenden einarmigen Studienphase erhoben und die Ergebnisse im vorliegenden Dossier deskriptiv dargestellt. <p>Analysepopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte Studienphase: ITT-Population, bestehend aus allen randomisierten Patienten. Die Analysen wurden entsprechend der randomisierten Behandlung durchgeführt. • Einarmige Studienphase: Patienten, welche sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimseltinib erhalten haben. <p>BSC: Best-Supportive-Care; CR vollständiges Ansprechen (complete response); DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response); ITT: Intention-to-treat; mRECIST: modifizierter RECIST; ORR: objektive Ansprechraten (objective response rate); PR: partielles Ansprechen (partial response); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TVS: Tumor-Volumen-Score; v1.1: Version 1.1</p>

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

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

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOTION	niedrig	ja ¹	ja ¹	ja	ja	niedrig ¹

1) Bezogen auf die randomisierte Studienphase. Während der anschließenden einarmigen Studienphase erhielten alle in der Studie verbliebenen Patienten Vimseltinib in unverblindeter Form.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Alle Patienten sowie das gesamte Studienpersonal, einschließlich des Prüfarztes, des Studienmonitors und des Studienteams, waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Darstellung erfolgt ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zudem liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

Darüber hinaus ist das Verzerrungspotenzial für das Tumoransprechen auch nach dem Ende der randomisierten Studienphase als gering einzustufen, da dieses anhand prädefinierter, klinischer Parameter erhoben wird. Somit bestehen keine Hinweise auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse des Tumoransprechens bzw. der Dauer des Ansprechens aufgrund der aufgehobenen Verblindung in der einarmigen Studienphase nach Woche 25.

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

Die Bewertung möglicher Behandlungsunterschiede bezüglich des Endpunktes „Tumoransprechen“ erfolgt nachfolgend anhand der Betrachtung der ORR bestehend aus CR und PR gemäß RECIST v1.1, mRECIST und TVS zu Woche 25. Darüber hinaus wurde die DOR gemäß den oben genannten Kriterien bestimmt und die Ergebnisse im Dossier dargestellt.

ORR bestehend aus CR und PR gemäß RECIST v1.1, mRECIST und TVS zu Woche 25

Die Ergebnisse für die ORR, welche den Anteil der Patienten mit objektivem Tumoransprechen, bestehend aus vollständigem und partiellem Ansprechen, darstellt, unterstreichen die in den vorausgehenden Abschnitten beschriebenen deutlichen Behandlungsvorteile von Vimsetinib. Basierend auf der Verwendung verschiedener Operationalisierungen (RECIST v1.1, mRECIST und TVS) liegt ein klarer Nachweis für die Robustheit der dargelegten Ergebnisse vor.

Die ORR gemäß RECIST v1.1 zu Woche 25 wurde im Rahmen der Studie MOTION zum einen durch den Prüfarzt und zum anderen mittels IRR beurteilt. Wie in Tabelle 4-73 dargestellt, liegt in beiden Fällen ein signifikanter Behandlungsvorteil für Vimsetinib vor (RR [95%-KI]: 13,500 [1,905; 95,641]; p = 0,0092 bzw. RR [95%-KI]: 32,702 [2,055; 520,498]; p = 0,0135). Dabei zeigt sich eine ORR von 33,7 % bzw. 39,8 % in der Vimsetinib-Gruppe im Gegensatz zu 2,5 % bzw. 0 % in der Placebo-Gruppe. Diese Ergebnisse werden im Rahmen der Bestimmung der ORR gemäß mRECIST sowie gemäß TVS bestätigt. Die Auswertung der ORR gemäß mRECIST ergibt eine Ansprechrate von 60,2 % der Vimsetinib-behandelten gegenüber 2,5 % der Placebo-behandelten Patienten. Bei der Auswertung der ORR gemäß TVS wiesen sogar 67,5 % der Patienten in der Vimsetinib-Gruppe ein Ansprechen auf, während bei keinem Patienten in der Placebo-Gruppe ein Ansprechen festgestellt wurde. Sowohl bei der Bestimmung der ORR gemäß mRECIST als auch gemäß TVS liegt ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vimsetinib vor mit einem RR [95%-KI] von 24,202 [3,468; 168,905] und p = 0,0013 bzw. einem RR [95%-KI] von 55,155 [3,495; 870,471] und p = 0,0044.

Ein vollständiges Tumoransprechen konnte im Zeitraum ab Baseline bis Woche 25 (Ende der randomisierten, kontrollieren Phase) bei einer geringen Patientenzahl erreicht werden. Dabei konnte, unabhängig von der Operationalisierung, im angegebenen Zeitraum bei keinem der Patienten in der Placebo-Gruppe ein CR festgestellt werden. In der Gruppe der Vimsetinib-behandelten Patienten wurde zwar bei der Beurteilung durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1 ebenfalls bei keinem Patienten zu Woche 25 ein CR dokumentiert, jedoch zeigt sich bei der Beurteilung durch IRR bei allen 3 Operationalisierungen (RECIST v1.1, mRECIST und TVS) ein CR bei 4,8 % der Vimsetinib-behandelten Patienten. Somit liegt bei der Beurteilung des Tumoransprechens mittels IRR, unabhängig von der Operationalisierung, ein numerischer Vorteil für Vimsetinib vor. Dabei liegt das RR [95%-KI] bei allen 3 Operationalisierungen bei 4,393 [0,242; 79,660] mit p = 0,3168.

Darüber hinaus zeigt sich, unabhängig von der verwendeten Operationalisierung, ein evidenter Vorteil für Vimsetinib im partiellen Tumoransprechen zu Woche 25. So wiesen 33,7 % der Vimsetinib-behandelten, aber nur 2,5 % der Placebo-behandelten Patienten ein durch den Prüfarzt bewertetes PR gemäß RECIST v1.1 auf. Im Fall der Beurteilung des PR gemäß RECIST v1.1 mittels IRR, waren dies 34,9 % der Patienten in der Vimsetinib-Gruppe, während kein Patient in der Placebo-Gruppe ein PR zeigte. Dabei liegt in beiden Fällen ein signifikanter Behandlungsvorteil für Vimsetinib vor (RR [95%-KI]: 13,500 [1,905; 95,641]; p = 0,0092 bzw. RR [95%-KI]: 28,798 [1,804; 459,638]; p = 0,0174). Diese Ergebnisse werden sowohl

anhand der Resultate zum PR gemäß mRECIST als auch zum PR gemäß TVS bestätigt. Bei der Auswertung des PR gemäß mRECIST bzw. TVS ergibt sich eine Ansprechraten von 55,4 % bzw. 62,7 % in der Vismelitinib-Gruppe im Gegensatz zu 2,5 % bzw. 0 % in der Placebo-Gruppe. Dabei liegt in beiden Fällen ebenfalls ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vismelitinib vor, mit einem RR [95 %-KI] von 22,398 [3,206; 156,449] und p = 0,0017 für die Auswertung gemäß mRECIST und einem RR [95 %-KI] von 51,250 [3,244; 809,604] und p = 0,0052 für die Auswertung gemäß TVS.

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Studie MOTION für die ORR bestehend aus CR und PR gemäß RECIST v1.1, mRECIST und TVS zu Woche 25

Endpunkt	Vismelitinib (N = 83)	Placebo (N = 40)	Vismelitinib versus Placebo		
	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]
ORR					
ORR gemäß RECIST v1.1 zu Woche 25 (Beurteilung durch Prüfarzt)	28 (33,7)	1 (2,5)	13,500 [1,905; 95,641] 0,0092	20,096 [2,618; 154,280] 0,0039	0,316 [0,202; 0,429]
ORR gemäß RECIST v1.1 zu Woche 25 (Beurteilung durch IRR)	33 (39,8)	0 (0,0)	32,702 [2,055; 520,498] 0,0135	53,733 [3,194; 904,042] 0,0057	0,398 [0,292; 0,503]
ORR gemäß mRECIST zu Woche 25 (Beurteilung durch IRR)	50 (60,2)	1 (2,5)	24,202 [3,468; 168,905] 0,0013	60,695 [7,924; 464,882] <0,0001	0,574 [0,458; 0,690]
ORR gemäß TVS zu Woche 25 (Beurteilung durch IRR)	56 (67,5)	0 (0,0)	55,155 [3,495; 870,471] 0,0044	166,418 [9,862; 2808,36] 0,0004	0,675 [0,574; 0,775]
CR					
Anteil der Patienten mit CR gemäß RECIST v1.1 zu Woche 25 (Beurteilung durch Prüfarzt)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,488 [0,010; 24,164] 0,7187	0,485 [0,009; 24,886] 0,7188	N/A
Anteil der Patienten mit CR gemäß RECIST v1.1 zu Woche 25 (Beurteilung durch IRR)	4 (4,8)	0 (0,0)	4,393 [0,242; 79,660] 0,3168	4,585 [0,241; 87,262] 0,3110	0,048 [0,002; 0,094]
Anteil der Patienten mit CR gemäß mRECIST zu Woche 25 (Beurteilung durch IRR)	4 (4,8)	0 (0,0)	4,393 [0,242; 79,660] 0,3168	4,585 [0,241; 87,262] 0,3110	0,048 [0,002; 0,094]
Anteil der Patienten mit CR gemäß TVS zu Woche 25 (Beurteilung durch IRR)	4 (4,8)	0 (0,0)	4,393 [0,242; 79,660] 0,3168	4,585 [0,241; 87,262] 0,3110	0,048 [0,002; 0,094]

Endpunkt	Vimsetinib (N = 83)	Placebo (N = 40)	Vimsetinib versus Placebo		
	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]
PR					
Anteil der Patienten mit PR gemäß RECIST v1.1 zu Woche 25 (Beurteilung durch Prüfarzt)	28 (33,7)	1 (2,5)	13,500 [1,905; 95,641] 0,0092	20,096 [2,618; 154,280] 0,0039	0,316 [0,202; 0,429]
Anteil der Patienten mit PR gemäß RECIST v1.1 zu Woche 25 (Beurteilung durch IRR)	29 (34,9)	0 (0,0)	28,798 [1,804; 459,638] 0,0174	43,844 [2,601; 738,970] 0,0087	0,349 [0,247; 0,452]
Anteil der Patienten mit PR gemäß mRECIST zu Woche 25 (Beurteilung durch IRR)	46 (55,4)	1 (2,5)	22,398 [3,206; 156,449] 0,0017	51,995 [6,779; 398,778] 0,0001	0,526 [0,409; 0,643]
Anteil der Patienten mit PR gemäß TVS zu Woche 25 (Beurteilung durch IRR)	52 (62,7)	0 (0,0)	51,250 [3,244; 809,604] 0,0052	135,000 [8,018; 2273,11] 0,0007	0,627 [0,522; 0,731]
<i>Analysepopulation: ITT-Population</i>					
Zur Schätzung des RR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes wurde eine log-binomiale Regression verwendet. Die Schätzung des OR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes erfolgte mittels logistischer Regression. Die RD und das entsprechende 95-prozentige Wald-KI wurden anhand eines zweiseitigen CMH-Tests geschätzt.					
Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorlokalisation und Region.					
Fehlende Werte nach Baseline wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.					
Ein RR und OR > 1 bzw. eine RD > 0 stellen einen Vorteil von Vimsetinib dar.					
CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; CR: vollständiges Ansprechen (complete response); IRR: unabhängige radiologische Überprüfung (independent radiological review); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten mit Ansprechen; N/A: nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; ORR: objektive Ansprechraten (objective response rate); PR: partielles Ansprechen (partial response); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVS: Tumor-Volumen-Score; v1.1: Version 1.1					

DOR gemäß RECIST v1.1, mRECIST und TVS basierend auf dem primären Datenschnitt vom 22.08.2023

Neben der oben thematisierten Tumoransprechraten wurde im Rahmen der Studie MOTION die Dauer des Tumoransprechens untersucht, um die Persistenz des therapeutischen Effektes von Vimsetinib auf den TGCT zu erheben. Dabei wurde die Zeit vom ersten PR oder CR bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Tod bestimmt.

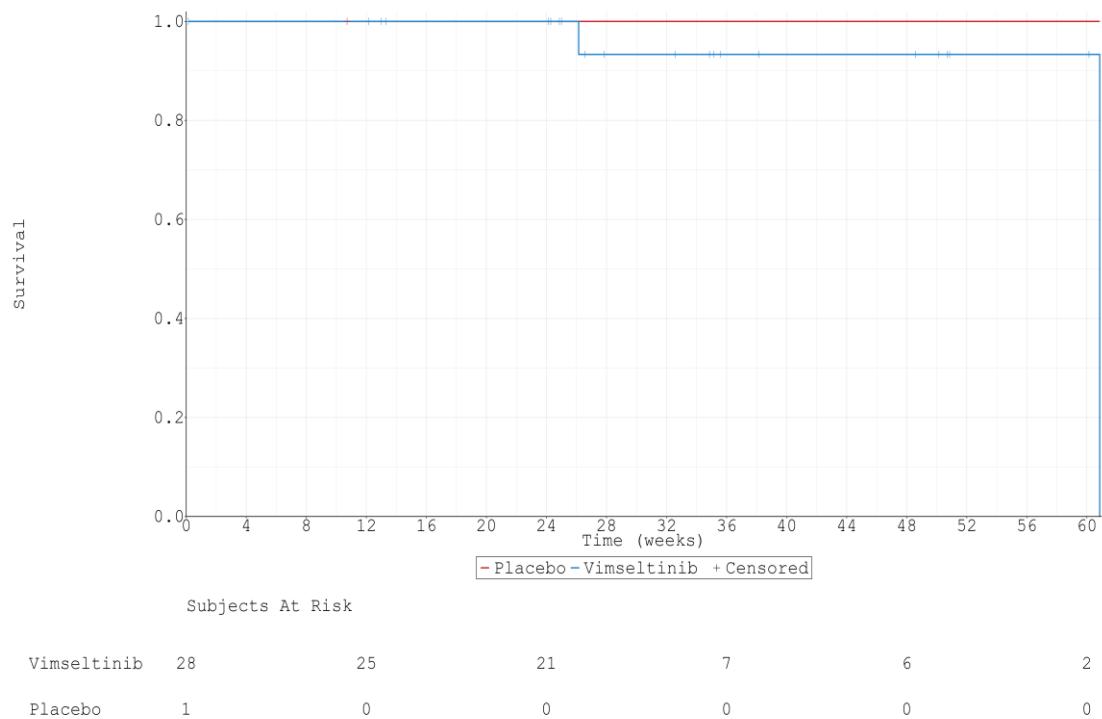
Die entsprechenden Ergebnisse zur DOR nach RECIST v1.1, mRECIST und TVS, basierend auf dem primären Datenschnitt vom 22.08.2023, sind in Tabelle 4-74 aufgeführt. Zum Zeitpunkt des primären Datenschnittes dauerte das Ansprechen bei nahezu allen Patienten, die zu Woche 25 ein Tumoransprechen aufwiesen, an. Somit ist ein Vergleich des Behandlungseffektes der beiden Behandlungsgruppen basierend auf den Daten des primären Datenschnitts nicht berechenbar.

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Studie MOTION für die DOR gemäß RECIST v1.1, mRECIST und TVS basierend auf dem primären Datenschnitt vom 22.08.2023

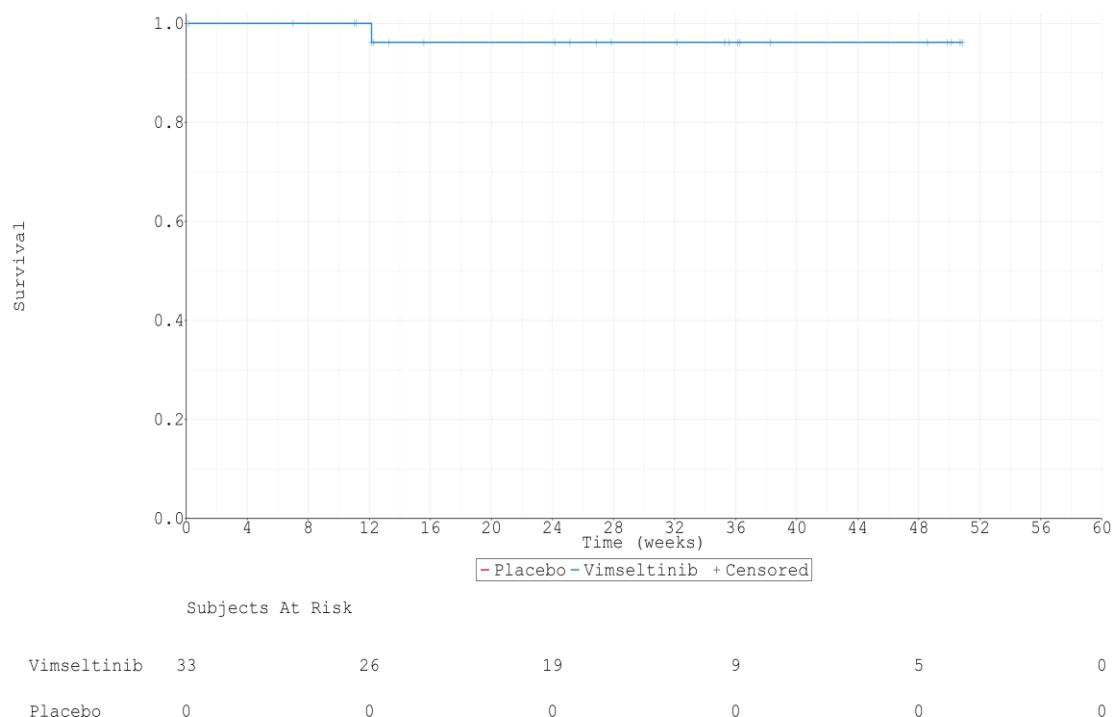
Endpunkt	Vimsetinib (N = 83)			Placebo (N = 40)			Vimsetinib versus Placebo
	n (%)	Zensiert (%)	Median [95-%- KI]¹	n (%)	Zensiert (%)	Median [95-%- KI]¹	HR [95-%-KI] p-Wert
DOR gemäß RECIST v1.1 (Beurteilung durch Prüfarzt)	2 (7,1)	26 (92,9)	60,857 [N/A; N/A]	0 (0,0)	1 (100,0)	N/A	N/A
DOR gemäß RECIST v1.1 (Beurteilung durch IRR)	1 (3,0)	32 (97,0)	N/A	0 (0,0)	0 (0,0)	N/A	N/A
DOR gemäß mRECIST (Beurteilung durch IRR)	0 (0,0)	50 (100,0)	N/A	0 (0,0)	1 (100,0)	N/A	N/A
DOR gemäß TVS (Beurteilung durch IRR)	1 (1,8)	55 (98,2)	N/A	0 (0,0)	0 (0,0)	N/A	N/A
<p><i>Analysepopulation: ITT-Population</i></p> <p>Die Zeit bis zum (ersten) Ereignis wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells analysiert. Die Analyse erfolgte stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorlokalisation und Region. Basierend auf diesem Modell wurde das HR, das entsprechende 95-prozentige KI sowie der zugehörige p-Wert angegeben. Die Berechnung des Medians (angegeben in Wochen) erfolgte mittels Kaplan-Meier-Schätzer.</p> <p>Ein HR < 1 stellt einen Vorteil von Vimsetinib dar.</p>							
1) Angaben zum Median erfolgen in Wochen.							
<p>DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response); HR: Hazard Ratio; IRR: unabhängige radiologische Überprüfung (independent radiological review); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten mit Ansprechen; N/A: nicht auswertbar; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TVS: Tumor-Volumen-Score; v1.1: Version 1.1</p>							

Zur weiteren Visualisierung der Ergebnisse zur DOR gemäß RECIST v1.1, mRECIST und TVS basierend auf dem primären Datenschnitt vom 22.08.2023, wurden die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 4-10 dargestellt.

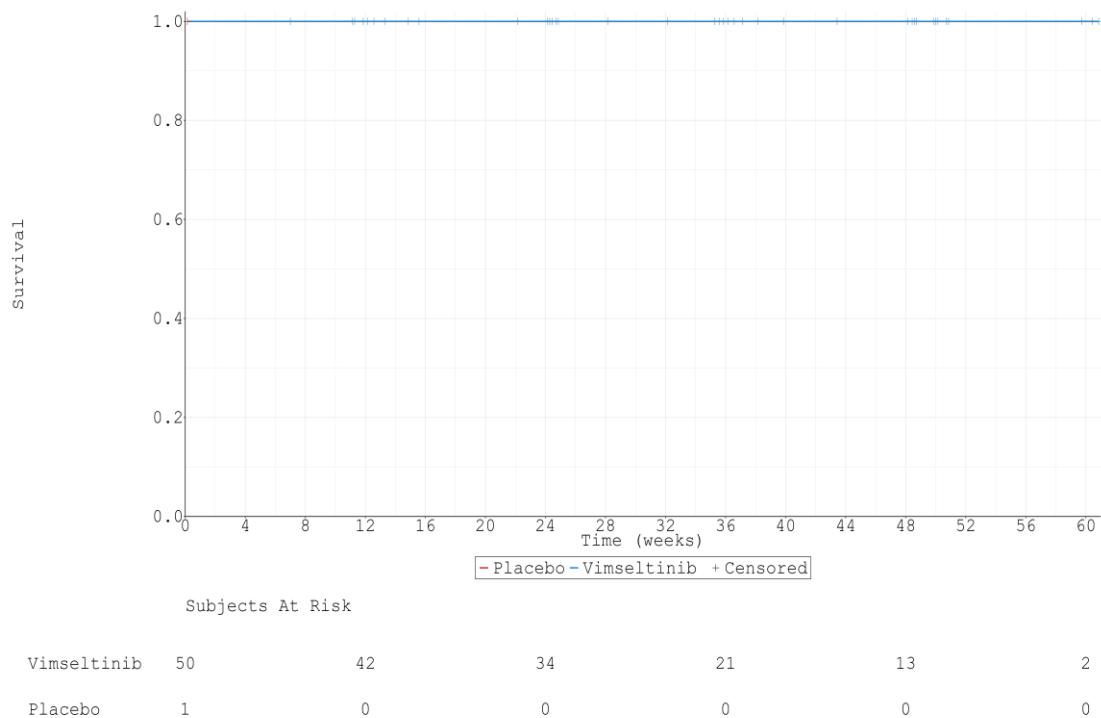
a)



b)



c)



d)

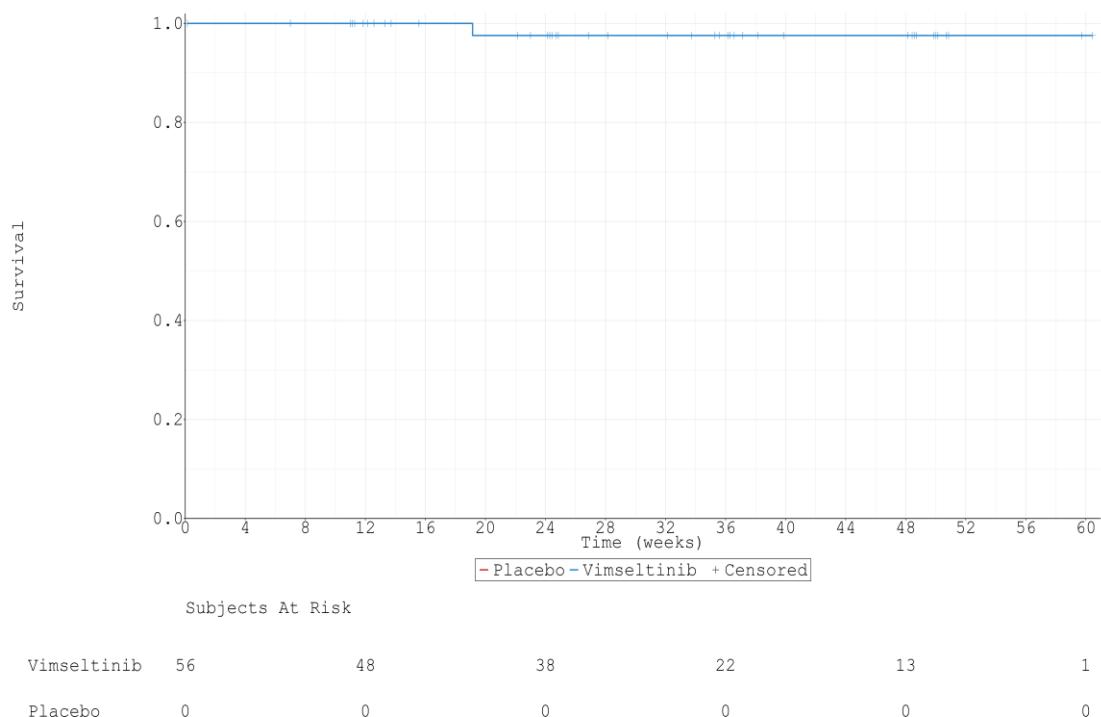


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für die DOR gemäß RECIST v1.1, mRECIST und TVS basierend auf dem primären Datenschnitt vom 22.08.2023

- a) DOR gemäß RECIST v1.1 (Beurteilung durch Prüfarzt); b) DOR gemäß RECIST v1.1 (Beurteilung durch IRR);
c) DOR gemäß mRECIST (Beurteilung durch IRR); DOR gemäß TVS (Beurteilung durch IRR)

Langfristig andauerndes Tumoransprechen

Zur ergänzenden Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit über die randomisierte Studienphase hinaus, sind nachfolgend die Ergebnisse der anschließenden einarmigen Studienphase zum Tumoransprechen deskriptiv dargestellt. Dabei erfolgt eine Betrachtung für diejenigen Patienten, welche sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimsetinib erhalten haben.

Im Gegensatz zu den vorhergehend beschriebenen Wirksamkeitsendpunkten, werden die Ergebnisse zum mittels IRR beurteilten Tumoransprechen nicht durch das offene Studiendesign während der einarmigen Studienphase beeinflusst. Somit stellen die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse eine hoch belastbare und aussagekräftige Datengrundlage für die Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit von Vimsetinib dar.

Die Langzeit-Ergebnisse für die ORR bestehend aus CR und PR gemäß RECIST v1.1, mRECIST und TVS bestätigen 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. Unabhängig von der Operationalisierung bestehen stabile ORR, während sich der Anteil der Patienten mit CR von Woche 25 zu Woche 49 mehr als verdoppelt (vgl. Tabelle 4-75). So verblieben die mittels IRR beurteilten ORR gemäß RECIST v1.1, mRECIST und TVS von Woche 25 mit 39,8 %, 60,2 % und 67,5 % zu Woche 49 mit 34,9 %, 59,0 % und 60,2 % auf einem konstant hohen Niveau. Der Anteil der Patienten mit einem mittels IRR beurteilten CR steigerte sich dabei von Woche 25 mit 4,8 % gemäß aller 3 Operationalisierungen auf 10,8 % bei der Bewertung gemäß RECIST v1.1 und mRECIST sowie auf 12,0 % bei der Bewertung gemäß TVS. Der Anteil der Patienten mit PR nahm im genannten Zeitraum zugunsten der Steigerung des Anteils der Patienten mit CR entsprechend ab.

Zum Erhebungszeitpunkt „EOT- bzw. letzte bekannte Visite“ verstärkte sich der oben dargelegte Effekt. Es zeigten sich, unabhängig von der Operationalisierung, mindestens stabile ORR, während der Anteil der Patienten mit CR im Vergleich zur Erhebung zu Woche 49 weiter ansteigt. Während die mittels IRR beurteilten ORR gemäß RECIST v1.1, mRECIST und TVS zur EOT- bzw. zur letzten bekannten Visite bei 42,2 %, 69,9 % und 72,3 % lagen, stieg der Anteil der Patienten mit CR auf 22,9 %, 22,9 % und 24,1 % an und verdoppelte sich somit im Vergleich zur Erhebung zu Woche 49.

Tabelle 4-75: Langzeit-Daten für die ORR bestehend aus CR und PR gemäß RECIST v1.1, mRECIST und TVS

Endpunkt	Placebo (N = 40)	Vimseitinib (N = 83)		
	Woche 25 ¹	Woche 25 ¹	Woche 49 ²	EOT- bzw. letzte bekannte Visite ^{2,3}
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ORR				
Langzeit-Daten für die ORR gemäß RECIST v1.1 (Beurteilung durch Prüfarzt)	1 (2,5)	28 (33,7)	33 (39,8)	40 (48,2)
Langzeit-Daten für die ORR gemäß RECIST v1.1 zu (Beurteilung durch IRR)	0 (0,0)	33 (39,8)	29 (34,9)	35 (42,2)
Langzeit-Daten für die ORR gemäß mRECIST (Beurteilung durch IRR)	1 (2,5)	50 (60,2)	49 (59,0)	58 (69,9)
Langzeit-Daten für die ORR gemäß TVS (Beurteilung durch IRR)	0 (0,0)	56 (67,5)	50 (60,2)	60 (72,3)
CR				
Langzeit-Daten für den Anteil der Patienten mit CR gemäß RECIST v1.1 (Beurteilung durch Prüfarzt)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Langzeit-Daten für den Anteil der Patienten mit CR gemäß RECIST v1.1 (Beurteilung durch IRR)	0 (0,0)	4 (4,8)	9 (10,8)	19 (22,9)
Langzeit-Daten für den Anteil der Patienten mit CR gemäß mRECIST (Beurteilung durch IRR)	0 (0,0)	4 (4,8)	9 (10,8)	19 (22,9)
Langzeit-Daten für den Anteil der Patienten mit CR gemäß TVS (Beurteilung durch IRR)	0 (0,0)	4 (4,8)	10 (12,0)	20 (24,1)
PR				
Langzeit-Daten für den Anteil der Patienten mit PR gemäß RECIST v1.1 (Beurteilung durch Prüfarzt)	1 (2,5)	28 (33,7)	33 (39,8)	40 (48,2)
Langzeit-Daten für den Anteil der Patienten mit PR gemäß RECIST v1.1 (Beurteilung durch IRR)	0 (0,0)	29 (34,9)	20 (24,1)	16 (19,3)

Langzeit-Daten für den Anteil der Patienten mit PR gemäß mRECIST (Beurteilung durch IRR)	1 (2,5)	46 (55,4)	40 (48,2)	39 (47,0)
Langzeit-Daten für den Anteil der Patienten mit PR gemäß TVS (Beurteilung durch IRR)	0 (0,0)	52 (62,7)	40 (48,2)	40 (48,2)
<i>Analysepopulation: ITT-Population. In den dargestellten Analysen nach Woche 25 wurden diejenigen Patienten berücksichtigt, die sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimseltinib erhalten haben</i>				
1) Ende der randomisierten Studienphase (vgl. Tabelle 4-73); 2) einarmige Studienphase; 3) Erhebungszeitpunkt ist definiert als letzte während der Behandlung aufgezeichnete Visite von Patienten, die sich noch in Behandlung befinden oder EOT gemäß Protokoll.				
EOT: Ende der Behandlung (end of treatment); CR: vollständiges Ansprechen (complete response); IRR: unabhängige radiologische Überprüfung (independent radiological review); ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; ORR: objektive Ansprechraten (objective response rate); PR: partielles Ansprechen (partial response); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TVS: Tumor-Volumen-Score; v1.1: Version 1.1				

Darüber hinaus bestätigen die Langzeit-Ergebnisse für die DOR gemäß RECIST v1.1, mRECIST und TVS die Persistenz des therapeutischen Effektes von Vimseltinib auf den TGCT. Wie in Tabelle 4-76 dargestellt ist, dauerte das Tumoransprechen zum Zeitpunkt des letzten verfügbaren Datenschnittes vom 22.02.2025, je nach Operationalisierung, bei mindestens 95,0 % der Vimseltinib-behandelten Patienten mit Ansprechen an. Die mittlere Studiendauer betrug zum genannten Datenschnitt 106,1 Wochen (vgl. Tabelle 4-20).

Das so nachgewiesene fortbestehende Tumoransprechen unterstreicht die nachhaltige und beständige Wirksamkeit von Vimseltinib.

Tabelle 4-76: Langzeit-Daten für die DOR gemäß RECIST v1.1, mRECIST und TVS basierend auf dem Datenschnitt vom 22.02.2025

Endpunkt	Placebo				Vimeltinib				Vimeltinib			
	Datenschnitt vom 22.08.2023 ¹				Datenschnitt vom 22.08.2023 ¹				Datenschnitt vom 22.02.2025 ²			
	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95 %-KI] ³	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95 %-KI] ³	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95 %-KI] ³
Langzeit-Daten für die DOR gemäß RECIST v1.1 (Beurteilung durch Prüfarzt)	1	0 (0,0)	1 (100,0)	N/A	28	2 (7,1)	26 (92,9)	60,857 [N/A.; N/A]	40	2 (5,0)	38 (95,0)	N/A
Langzeit-Daten für die DOR gemäß RECIST v1.1 (Beurteilung durch IRR)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	N/A	33	1 (3,0)	32 (97,0)	N/A	35	0 (0,0)	35 (100,0)	N/A
Langzeit-Daten für die DOR gemäß mRECIST (Beurteilung durch IRR)	1	0 (0,0)	1 (100,0)	N/A	50	0 (0,0)	50 (100,0)	N/A	58	2 (3,4)	56 (96,6)	N/A
Langzeit-Daten für die DOR gemäß TVS (Beurteilung durch IRR)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	N/A	56	1 (1,8)	55 (98,2)	N/A	60	3 (5,0)	57 (95,0)	N/A
<i>Analysepopulation: ITT-Population. Die dargestellten Analysen basierend auf dem Datenschnitt vom 22.02.2025 berücksichtigen diejenigen Patienten, welche sowohl während der randomisierten als auch während der darauf folgenden einarmigen Studienphase Vimeltinib erhalten haben.</i>												
<i>Die Berechnung des Medians (angegeben in Wochen) erfolgte mittels Kaplan-Meier-Schätzer.</i>												
1) Primärer Datenschnitt nach Abschluss der randomisierten Studienphase (vgl. Tabelle 4-74); 2) Letzter, zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung verfügbarer Datenschnitt; 3) Angaben zum Median erfolgen in Wochen.												
DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response); IRR: unabhängige radiologische Überprüfung (independent radiological review); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten mit Ansprechen; N/A: nicht auswertbar; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TVS: Tumor-Volumen-Score; v1.1: Version 1.1												

Zusammenfassend belegen die vorliegenden Daten der Studie MOTION eine hohe und nachhaltige Wirksamkeit von Vimsetinib im Hinblick auf das Ansprechen des TGCT bis hin zum vollständigen Verschwinden der Zielläsionen.

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

Für die Bewertung von Vimsetinib liegt ausschließlich die Studie MOTION vor. Dementsprechend wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Entsprechend den Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 sind die Ergebnisse der Studie MOTION auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3 Sicherheit

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

Tabelle 4-77: Operationalisierung der Sicherheit

Studie	Operationalisierung
MOTION	<p>Im Rahmen der Studie MOTION wurde ein UE definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis bei einem Patienten, welcher die Studienmedikation erhalten hat. Ein kausaler Zusammenhang mit dem Studienpräparat musste hierbei nicht bestehen. Ein UE konnte dabei jegliches unvorteilhaftes oder unabsichtliches Anzeichen (z. B. abnormale Laborbefunde), Symptom oder jede Krankheit im Zusammenhang mit der Verwendung des Studienpräparats sein, unabhängig davon, ob eine Assoziation mit dem Studienpräparat bestand. Dies schloss alle neu auftretenden Ereignisse wie auch vorherige Zustände ein, die sich nach Studieneinschluss in ihrer Häufigkeit oder Schwere verschlechtert haben. Eine Schwangerschaft galt nicht als UE, obwohl eine Patientin im Falle einer Schwangerschaft aus der Studie ausgeschlossen werden sollte.</p> <p>Ein UE wurde als SUE eingestuft, wenn es einem der folgenden Kriterien entsprach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Führt zum Tod (unabhängig von der Ursache; trat während der Teilnahme an der Studie auf oder nach Teilnahme an der Studie und steht im Verdacht eine verzögerte Toxizität durch die Gabe des Studienpräparats zu sein). • Ist lebensbedrohend (ein Ereignis, bei dem der Patient das Risiko hatte, während des Ereignisses bzw. der Reaktion zu versterben; hierzu gehören keine Ereignisse/Reaktionen, welche hypothetisch zum Tod führten könnten, wenn sie schwerer ausgeprägt wären). • Erfordert eine stationäre Hospitalisierung oder die Verlängerung einer bereits bestehenden Hospitalisierung. • Führt zu einer angeborenen Anomalie/Geburtsfehler. <p>Wichtige medizinische Ereignisse, welche nicht zum Tod führen, lebensbedrohend sind oder eine Hospitalisierung notwendig machen, konnten als schwerwiegend eingestuft werden, wenn sie basierend auf einer angemessenen medizinischen Einschätzung einen Patienten gefährdeten und einen medizinischen oder operativen Eingriff notwendig machen konnten, um einen der oben genannten Punkte zu verhindern (z. B. ein allergischer Bronchospasmus, welcher eine intensive Behandlung in einer Notaufnahme oder zu Hause notwendig machte, oder Blutungen, Dyskrasien oder Krämpfe, die nicht zu einer stationären Hospitalisierung führten, oder die Entwicklung einer Medikamentenabhängigkeit oder eines Medikamentenmissbrauchs).</p> <p>Die Einweisung in ein Krankenhaus oder eine stationäre Einrichtung aus einem nichtmedizinischen Grund (d. h. die Einweisung in eine Sozialeinrichtung) während der Studie, ohne dass ein unerwünschtes medizinisches Ereignis vorlag, wurde nicht als SUE, sondern als UE erfasst. Krankenhausaufenthalte aufgrund der Verschlechterung bereits bestehender Erkrankungen wurden als SUE gemeldet.</p> <p>Der Schweregrad der UE wurde gemäß NCI-CTCAE Version 5.0 klassifiziert [34]. Der Schweregrad eines UE, das nicht in der CTCAE-Skala aufgeführt ist, wurde wie folgt klassifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grad 1 (mildes UE): Asymptomatische oder leichte Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; keine Intervention angezeigt. • Grad 2 (moderates UE): Minimaler, lokaler oder nichtinvasiver Eingriff angezeigt; Einschränkung altersgemäßer instrumenteller Aktivitäten des täglichen Lebens.

- Grad 3 (schweres UE): Schwerwiegend oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts angezeigt; Behinderung; Einschränkung der Selbstversorgung bei Aktivitäten des täglichen Lebens.
- Grad 4 (lebensbedrohliches UE): Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention angezeigt.
- Grad 5 (Tod): Tod im Zusammenhang mit UE.

Wenn sich der Schweregrad eines bestehenden UE änderte, wurde ein neues UE gemeldet.

Im vorliegenden Dossier wurden zur Beurteilung der Sicherheit folgende Analysen durchgeführt:

- Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1: Gesamtraten der UEs, SUEs, UEs nach Schweregrad, Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UEs sowie Todesfälle aufgrund von UEs
- Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2: UEs (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT¹
- Abschnitt 4.3.1.3.1.3.3: SUEs nach SOC und PT²
- Abschnitt 4.3.1.3.1.3.4: Schwere UEs nach SOC und PT²
- Abschnitt 4.3.1.3.1.3.5: Abbrüche der Studienmedikation nach SOC und PT³

Erhebungszeitraum:

- Für den direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Vimseltinib (+ BSC) und der Vergleichstherapie Placebo (+ BSC) wurde die Sicherheit ab Baseline (Woche 0) bis zum Ende der randomisierten Studienphase (Woche 25) erhoben.
- Ergänzend dazu wurde die Sicherheit für die langfristige Beurteilung von Vimseltinib während der darauffolgenden einarmigen Studienphase erhoben und die Ergebnisse im vorliegenden Dossier deskriptiv dargestellt.

Analysepopulation:

- Randomisierte Studienphase: Safety-Population, bestehend aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Die Analysen wurden nach dem tatsächlich erhaltenen Behandlungsschema durchgeführt.
- Einarmige Studienphase: Patienten, welche sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimseltinib erhalten haben.

1) Gemäß den Vorgaben der Modulvorlage erfolgte eine Darstellung der UEs (unabhängig vom Schweregrad) auf Ebene der SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Darüber hinaus wurden diejenigen Ereignisse dargestellt, die bei ≥ 10 Patienten und bei $\geq 1\%$ der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

2) Gemäß den Vorgaben der Modulvorlage erfolgte eine Darstellung der SUEs und schweren UEs auf Ebene der SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Darüber hinaus wurden diejenigen Ereignisse dargestellt, die bei ≥ 10 Patienten und bei $\geq 1\%$ der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

3) Die Abbruchgründe auf Ebene der SOC und PT wurden deskriptiv angegeben.

BSC: Best-Supportive-Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis

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

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

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktgeber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOTION	niedrig	ja ¹	ja ¹	ja	ja	niedrig ¹

1) Bezogen auf die randomisierte Studienphase. Während der anschließenden einarmigen Studienphase erhielten alle in der Studie verbliebenen Patienten Vimseltinib in unverblindeter Form.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Alle Patienten sowie das gesamte Studienpersonal, einschließlich des Prüfarztes, des Studienmonitors und des Studienteams, waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Darstellung erfolgt ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zudem liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

4.3.1.3.1.3.1 Gesamtraten der UEs, SUEs, UEs nach Schweregrad, Abbrüchen der Studienmedikation sowie Todesfälle aufgrund von UEs

Stellen Sie die Ergebnisse für die Gesamtraten der UEs, UEs nach Schweregrad, SUEs, Abbrüche der Studienmedikation sowie Todesfällen aufgrund von UEs für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In der nachfolgenden Tabelle 4-79 sind die Ergebnisse der Studie MOTION für die Gesamtraten der UEs, SUEs, UEs nach Schweregrad, Abbrüche der Studienmedikation sowie Todesfälle aufgrund von UEs in der randomisierten Studienphase dargestellt.

Bis zum Ende der randomisierten Studienphase wurde bei 100 % der Patienten in der Vimseltinib-Gruppe und bei 94,9 % der Patienten in der Placebo-Gruppe ein UE dokumentiert. Dabei ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,060 [0,977; 1,151]; p = 0,1601).

Die Häufigkeit der aufgetretenen SUEs war hingegen mit 7,2 % in der Vimseltinib-Gruppe und 2,6 % in der Placebo-Gruppe sehr gering. Erneut zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95 %-KI]: 2,819 [0,351; 22,624]; p = 0,3293).

Im Hinblick auf die Gesamtrate der UE nach Schweregrad zeigt sich für die Gesamtrate der schweren UE ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Vimsetinib (RR [95%-KI]: 3,642 [1,381; 9,599]; p = 0,0090). Dabei traten bei 37,3 % der Patienten in der Vimsetinib-Gruppe und bei 10,3 % der Patienten in der Placebo-Gruppe schwere UE auf. Nicht-schwere UEs wurden hingegen bei 100 % der Patienten in der Vimsetinib-Gruppe und 94,9 % der Placebo-Gruppe dokumentiert. Da grundsätzlich nur die UE mit dem höchsten Schweregrad in die Zählung eingehen, wurde aufgrund der begrenzten Aussagekraft auf eine Berechnung der Effektschätzer für nicht schwere UEs im Rahmen des vorliegenden Dossiers verzichtet.

Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE traten insgesamt nur selten auf. Sie wurden bei 6,0 % der Patienten in der Vimsetinib-Gruppe und bei keinem Patienten in der Placebo-Gruppe dokumentiert, wobei sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zeigt (RR [95%-KI]: 5,238 [0,297; 92,428]; p = 0,2582).

Es traten keine Todesfälle aufgrund von UE während der randomisierten Studienphase auf.

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Studie MOTION für die Gesamtraten der UEs, SUEs, UEs nach Schweregrad, Abbrüche der Studienmedikation sowie Todesfälle aufgrund von UEs in der randomisierten Studienphase

Endpunkt	Vimsetinib (N = 83)	Placebo (N = 39)	Vimsetinib versus Placebo		
	n (%)	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI]
Gesamtrate der UEs (unabhängig vom Schweregrad) ¹	83 (100,0)	37 (94,9)	1,060 [0,977; 1,151] 0,1601	11,133 [0,522; 237,615] 0,1228	0,057 [-0,020; 0,133]
Gesamtrate der SUEs ¹	6 (7,2)	1 (2,6)	2,819 [0,351; 22,624] 0,3293	2,961 [0,344; 25,480] 0,3229	0,047 [-0,028; 0,121]
Gesamtrate der schweren UEs (Schweregrad ≥ 3) ¹	31 (37,3)	4 (10,3)	3,642 [1,381; 9,599] 0,0090	5,216 [1,692; 16,084] 0,0040	0,271 [0,130; 0,412]
Gesamtrate der nicht schweren UEs (Schweregrad ≤ 2) ¹	83 (100,0)	37 (94,9)	n.b.	n.b.	n.b.
Gesamtrate der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UEs ¹	5 (6,0)	0 (0,0)	5,238 [0,297; 92,428] 0,2582	5,535 [0,298; 102,647] 0,2508	0,053 [-0,010; 0,116]
Gesamtrate der Todesfälle aufgrund von UEs ¹	0 (0,0)	0 (0,0)	N/A	N/A	N/A

Analysepopulation: Safety-Population

Zur Schätzung des RR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes wurde eine log-binomiale Regression verwendet. Die Schätzung des OR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes erfolgte mittels logistischer Regression. Die RD und das

Endpunkt	Vimsetinib (N = 83)	Placebo (N = 39)	Vimsetinib versus Placebo		
	n (%)	n (%)	RR [95-%-KI] p-Wert	OR [95-%-KI] p-Wert	RD [95-%-KI]
<i>entsprechende 95-prozentige Wald-KI wurden anhand eines zweiseitigen CMH-Tests geschätzt.</i>					
<i>Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorlokalisation und Region.</i>					
<i>Ein RR und OR < 1 bzw. eine RD < 0 stellen einen Vorteil von Vimsetinib dar.</i>					
1) während der randomisierten Studienphase					
CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; N/A: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis					

Zusammenfassend belegen die dargestellten Daten der randomisierten Studienphase die Verträglichkeit von Vimsetinib 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. So zeigen sich keine signifikanten Behandlungsunterschiede in den Gesamtraten der UEs, SUEs, Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UEs und Todesfälle aufgrund von UEs. Lediglich in Bezug auf die Gesamtrate schwerer UE liegt ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Vimsetinib vor, wobei dieser bei einem Placebo-Vergleich erwartbar ist. Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.4 ersichtlich wird, wurden die dokumentierten schweren UE dabei nicht durch spezifische SOC oder PT getrieben. Ebenfalls spiegelt sich die Gesamtrate der schweren UE nicht in einer Erhöhung der Gesamtrate der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UEs wider.

Langfristig andauernde Verträglichkeit von Vimsetinib

Nachfolgend werden zum Zweck der Beurteilung der Langzeit-Sicherheit von Vimsetinib die in der anschließenden einarmigen Studienphase erhobenen Gesamtraten der UEs SUEs, UEs nach Schweregrad, Abbrüchen der Studienmedikation sowie Todesfällen aufgrund von UEs deskriptiv in Tabelle 4-80 aufgeführt. Dabei erfolgt eine Betrachtung für diejenigen Patienten, welche sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimsetinib erhalten haben. Die dargestellten Gesamtraten bilden alle aufgetretenen Ereignisse ab Baseline bis zum angegebenen Zeitpunkt ab.

Die Ergebnisse zeigen in der Langzeit-Betrachtung einen nur moderaten Anstieg der Gesamtraten der UEs, SUEs, schweren UEs, Abbrüche der Studienmedikation sowie Todesfälle aufgrund von UEs (Tabelle 4-80).

Der Anteil der Patienten, für die UEs (unabhängig vom Schweregrad) dokumentiert wurden, bleibt im Rahmen der Langzeit-Betrachtung unverändert. Die Gesamtrate der SUE steigt von 7,2 % der Vimsetinib-behandelten Patienten zum Ende der randomisierten Studienphase auf 13,3 % zu Woche 49 bzw. auf 21,7 % zur EOT- bzw. zur letzten bekannten Visite an. Die Gesamtrate der schweren UE erhöht sich von 37,3 % der Vimsetinib-behandelten Patienten zum Ende der randomisierten Studienphase auf 48,2 % zu Woche 49 bzw. auf 54,2 % zur

EOT- bzw. zur letzten bekannten Visite. Die Gesamtrate der UEs, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben, steigt ebenfalls nur leicht von 6,0 % zum Ende der randomisierten Studienphase auf 10,8 % zu Woche 49 bzw. auf 13,3 % zur EOT- bzw. zur letzten bekannten Visite. Während der randomisierten Studienphase traten keine Todesfälle auf. Insgesamt wurde während der Studie bis Woche 49 bzw. bis zur EOT- bzw. zur letzten bekannten Visite 1 Todesfall aufgrund von UE gemeldet. Dabei wurde, wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.6 beschrieben, das PT „Sturz“ innerhalb der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ als Ursache identifiziert. Somit ist von keinem direkten Zusammenhang mit der Vimsetinib-Behandlung auszugehen.

Tabelle 4-80: Langzeit-Daten für die Gesamtraten der UEs, SUEs, UEs nach Schweregrad, Abbrüche der Studienmedikation sowie Todesfälle aufgrund von UEs

Endpunkt	Placebo (N = 39)	Vimsetinib (N = 83)		
	Woche 25 ¹	Woche 25 ¹	Woche 49 ²	EOT- bzw. letzte bekannte Visite ^{2,3}
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Langzeit-Daten für die Gesamtrate der UEs (unabhängig vom Schweregrad)	37 (94,9)	83 (100,0)	83 (100,0)	83 (100,0)
Langzeit-Daten für die Gesamtrate der SUEs	1 (2,6)	6 (7,2)	11 (13,3)	18 (21,7)
Langzeit-Daten für die Gesamtrate der schweren UEs (Schweregrad ≥ 3)	4 (10,3)	31 (37,3)	40 (48,2)	45 (54,2)
Langzeit-Daten für die Gesamtrate der nicht schweren UEs (Schweregrad ≤ 2)	37 (94,9)	83 (100,0)	83 (100,0)	83 (100,0)
Langzeit-Daten für die Gesamtrate der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UEs	0 (0,0)	5 (6,0)	9 (10,8)	11 (13,3)
Langzeit-Daten für die Gesamtrate der Todesfälle aufgrund von UEs	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (1,2)
<i>Analysepopulation: Safety-Population. In den dargestellten Analysen nach Woche 25 wurden diejenigen Patienten berücksichtigt, die sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimsetinib erhalten haben</i>				
1) Ende der randomisierten Studienphase (vgl. Tabelle 4-79); 2) einarmige Studienphase; 3) Erhebungszeitpunkt ist definiert als letzte während der Behandlung aufgezeichnete Visite von Patienten, die sich noch in Behandlung befinden oder EOT gemäß Protokoll.				
EOT: Ende der Behandlung (end of treatment); N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis				

In der Gesamtschau stehen die Langzeit-Daten für die Gesamtraten der UEs, SUEs, UEs nach Schweregrad, Abbrüche der Studienmedikation sowie Todesfälle aufgrund von UEs nicht im Gegensatz zur nachhaltigen Verträglichkeit von Vismeltnib im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der verzeichnete moderate Anstieg der Gesamtraten der SUEs, schweren UEs und Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UEs 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 Vismeltnib. Folglich ergibt sich ein konsistentes Sicherheitsprofil ohne Hinweise auf klinisch relevante Risiken.

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

Für die Bewertung von Vismeltnib liegt ausschließlich die Studie MOTION vor. Dementsprechend wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Entsprechend den Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 sind die Ergebnisse der Studie MOTION auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3.2 UEs auf Ebene von SOC und PT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „UEs nach SOC und PT“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden in Tabelle 4-81 die im Rahmen der randomisierten Studienphase aufgetretenen UEs auf Ebene der SOC und PT aufgeführt, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Darüber hinaus sind diejenigen Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Dabei zeigt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Vismeltnib in der SOC „Augenerkrankungen“ (RR [95 %-KI]: 3,185 [1,770; 5,730]; p = 0,0001) sowie im dazugehörigen PT „Periorbitalödem“ (RR [95 %-KI]: 3,477 [1,482; 8,158]; p = 0,0042). UEs in der SOC „Augenerkrankungen“ traten bei 73,5 % der Patienten in der Vismeltnib-Gruppe und bei 23,1 % der Patienten in der Placebo-Gruppe auf. Ein UE im PT „Periorbitalödem“ erlitten 44,6 % der Vismeltnib- und 12,8 % der Placebo-behandelten Patienten.

Darüber hinaus ergibt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Vimsetinib in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (RR [95 %-KI]: 1,671 [1,167; 2,391]; p = 0,0050) sowie im dazugehörigen PT „Gesichtsödem“ (RR [95 %-KI]: 4,072 [1,312; 12,643]; p = 0,0151). Dabei erlitten 77,1 % der Vimsetinib-behandelten und 46,2 % der Placebo-behandelten Patienten ein UE in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“. Dabei trat ein UE im PT „Gesichtsödem“ innerhalb der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei 31,3 % der Patienten in der Vimsetinib-Gruppe und bei 7,7 % in der Placebo-Gruppe auf.

Des Weiteren zeigt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Vimsetinib in der SOC „Untersuchungen“ (RR [95 %-KI]: 4,699 [1,809; 12,208]; p = 0,0015) sowie in den beiden zugehörigen PT „Aspartataminotransferase erhöht“ (RR [95 %-KI]: 8,928 [1,239; 64,310]; p = 0,0298) und „Kreatinphosphokinase im Blut erhöht“ (RR [95 %-KI]: 19,524 [1,211; 314,712]; p = 0,0362). Dabei traten UE in der SOC „Untersuchungen“ bei 48,2 % der Patienten in der Vimsetinib-Gruppe sowie bei 10,3 % der Patienten in der Placebo-Gruppe auf. Im Hinblick auf die PTs „Aspartataminotransferase erhöht“ und „Kreatinphosphokinase im Blut erhöht“ erlitten 22,9 % bzw. 24,1 % der Vimsetinib-behandelten und 2,6 % bzw. 0,0 % der Placebo-behandelten Patienten ein entsprechendes UE.

Zuletzt ergibt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Vimsetinib in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (RR [95 %-KI]: 3,759 [1,760; 8,027]; p = 0,0006) sowie im dazugehörigen PT „Pruritus“ (RR [95 %-KI]: 3,759 [1,204; 11,734]; p = 0,0226). Dabei traten UE in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ bei 57,8 % der Patienten im Vimsetinib-Arm und 15,4 % der Patienten im Placebo-Arm auf. UE im PT „Pruritus“ wurden bei 28,9 % der Vimsetinib- und 7,7 % der Placebo-behandelten Patienten dokumentiert.

Im PT „Ausschlag makulo-papulös“ innerhalb der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ zeigt sich zudem ein Behandlungseffekt, welcher im Hinblick auf das OR signifikant ist (OR [95 %-KI]: 19,311 [1,127; 330,774]; p = 0,0411), nicht jedoch im Hinblick auf das RR (RR [95 %-KI]: 15,714 [0,967; 255,380]; p = 0,0528). Die Ereignisse traten dabei bei 19,3 % der Patienten in der Vimsetinib-Gruppe sowie bei keinem Patienten in der Placebo-Gruppe auf.

Für alle weiteren UEs gemäß SOC und PT zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die oben beschriebenen signifikanten Behandlungsunterschiede zuungunsten des Prüfpräparates bei UE in vereinzelten SOC und PT sind im Rahmen einer placebokontrollierten Studie erwartbar. Da dabei der Schweregrad der entsprechenden UEs unberücksichtigt bleibt und somit keine nachweisbare Patientenrelevanz vorliegt, wird den Ergebnissen eine untergeordnete Rolle beigemessen.

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Studie MOTION für UEs nach SOC und PT in der randomisierten Studienphase

Endpunkt	Vimseinib (N = 83)	Placebo (N = 39)	Vimseinib versus Placebo		
	n (%)	n (%)	RR [95-%-KI] p-Wert	OR [95-%-KI] p-Wert	RD [95-%-KI]
SOC: Augenerkrankungen					
Jegliche Ereignisse ¹	61 (73,5)	9 (23,1)	3,185 [1,770; 5,730] 0,0001	9,242 [3,795; 22,511] < 0,0001	0,504 [0,341; 0,667]
PT: Periorbitalödem ¹	37 (44,6)	5 (12,8)	3,477 [1,482; 8,158] 0,0042	5,470 [1,945; 15,378] 0,0013	0,318 [0,168; 0,467]
PT: Augenlidödem ¹	11 (13,3)	2 (5,1)	2,584 [0,602; 11,104] 0,2018	2,826 [0,595; 13,422] 0,1912	0,081 [-0,019; 0,182]
PT: Tränensekretion verstärkt ¹	10 (12,0)	0 (0,0)	10,000 [0,601; 166,422] 0,1085	11,286 [0,644; 197,710] 0,0971	0,113 [0,034; 0,191]
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Jegliche Ereignisse ¹	32 (38,6)	13 (33,3)	1,157 [0,687; 1,946] 0,5836	1,255 [0,564; 2,790] 0,5776	0,052 [-0,129; 0,233]
PT: Übelkeit ¹	21 (25,3)	8 (20,5)	1,233 [0,600; 2,534] 0,5679	1,312 [0,522; 3,298] 0,5630	0,048 [-0,110; 0,205]
PT: Diarrhoe ¹	10 (12,0)	8 (20,5)	0,587 [0,251; 1,372] 0,2189	0,531 [0,191; 1,472] 0,2237	-0,085 [-0,229; 0,060]
PT: Erbrechen ¹	8 (9,6)	2 (5,1)	1,880 [0,419; 8,441] 0,4103	1,973 [0,399; 9,762] 0,4047	0,045 [-0,049; 0,139]
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Jegliche Ereignisse ¹	64 (77,1)	18 (46,2)	1,671 [1,167; 2,391] 0,0050	3,930 [1,746; 8,847] 0,0009	0,310 [0,129; 0,490]
PT: Ermüdung ¹	27 (32,5)	6 (15,4)	2,114 [0,951; 4,699] 0,0661	2,652 [0,992; 7,091] 0,0520	0,171 [0,020; 0,323]
PT: Asthenie ¹	22 (26,5)	9 (23,1)	1,149 [0,584; 2,258] 0,6878	1,202 [0,494; 2,928] 0,6852	0,034 [-0,129; 0,197]
PT: Gesichtsödem ¹	26 (31,3)	3 (7,7)	4,072 [1,312; 12,643] 0,0151	5,474 [1,544; 19,410] 0,0085	0,236 [0,106; 0,367]

Endpunkt	Vimseinib (N = 83)	Placebo (N = 39)	Vimseinib versus Placebo		
	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]
PT: Ödem peripher ¹	15 (18,1)	3 (7,7)	2,349 [0,722; 7,644] 0,1559	2,647 [0,719; 9,749] 0,1434	0,104 [-0,014; 0,221]
PT: Generalisiertes Ödem ¹	11 (13,3)	0 (0,0)	10,952 [0,662; 181,242] 0,0946	12,531 [0,719; 218,337] 0,0829	0,124 [0,043; 0,206]
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Jegliche Ereignisse ¹	29 (34,9)	8 (20,5)	1,703 [0,859; 3,376] 0,1270	2,081 [0,847; 5,112] 0,1100	0,144 [-0,019; 0,307]
PT: COVID-19 ¹	10 (12,0)	1 (2,6)	4,699 [0,623; 35,425] 0,1333	5,205 [0,642; 42,199] 0,1223	0,095 [0,009; 0,181]
SOC: Untersuchungen					
Jegliche Ereignisse ¹	40 (48,2)	4 (10,3)	4,699 [1,809; 12,208] 0,0015	8,140 [2,654; 24,959] 0,0002	0,379 [0,236; 0,523]
PT: Aspartat- aminotransferase erhöht ¹	19 (22,9)	1 (2,6)	8,928 [1,239; 64,310] 0,0298	11,281 [1,451; 87,680] 0,0206	0,203 [0,100; 0,306]
PT: Kreatin- phosphokinase im Blut erhöht ¹	20 (24,1)	0 (0,0)	19,524 [1,211; 314,712] 0,0362	25,504 [1,500; 433,640] 0,0251	0,232 [0,133; 0,330]
PT: Alanin- aminotransferase erhöht ¹	9 (10,8)	1 (2,6)	4,229 [0,555; 32,220] 0,1640	4,622 [0,564; 37,842] 0,1536	0,083 [-0,000; 0,166]

Endpunkt	Vimseinib (N = 83)	Placebo (N = 39)	Vimseinib versus Placebo		
	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Jegliche Ereignisse ¹	18 (21,7)	3 (7,7)	2,819 [0,882; 9,007] 0,0803	3,323 [0,916; 12,051] 0,0677	0,140 [0,018; 0,262]
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Jegliche Ereignisse ¹	29 (34,9)	14 (35,9)	0,973 [0,583; 1,624] 0,9175	0,959 [0,433; 2,123] 0,9178	-0,010 [-0,192; 0,173]
PT: Arthralgie ¹	16 (19,3)	6 (15,4)	1,253 [0,531; 2,954] 0,6062	1,313 [0,470; 3,667] 0,6027	0,039 [-0,103; 0,180]
SOC: Erkrankungen des Nervensystems					
Jegliche Ereignisse ¹	37 (44,6)	13 (33,3)	1,337 [0,807; 2,215] 0,2588	1,609 [0,727; 3,559] 0,2406	0,112 [-0,070; 0,295]
PT: Kopfschmerzen ¹	23 (27,7)	10 (25,6)	1,081 [0,571; 2,044] 0,8114	1,112 [0,468; 2,639] 0,8104	0,021 [-0,147; 0,188]
SOC: Psychiatrische Erkrankungen					
Jegliche Ereignisse ¹	7 (8,4)	3 (7,7)	1,096 [0,299; 4,014] 0,8895	1,105 [0,270; 4,525] 0,8893	0,007 [-0,095; 0,110]
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Jegliche Ereignisse ¹	12 (14,5)	2 (5,1)	2,819 [0,663; 11,992] 0,1606	3,127 [0,664; 14,714] 0,1491	0,093 [-0,009; 0,196]
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Jegliche Ereignisse ¹	48 (57,8)	6 (15,4)	3,759 [1,760; 8,027] 0,0006	7,543 [2,851; 19,954] <0,0001	0,424 [0,269; 0,580]
PT: Pruritus ¹	24 (28,9)	3 (7,7)	3,759 [1,204; 11,734] 0,0226	4,881 [1,371; 17,378] 0,0144	0,212 [0,084; 0,341]
PT: Ausschlag ¹	16 (19,3)	2 (5,1)	3,759 [0,909; 15,550] 0,0676	4,418 [0,963; 20,277] 0,0560	0,141 [0,032; 0,251]
PT: Ausschlag makulo-papulös ¹	16 (19,3)	0 (0,0)	15,714 [0,967; 255,380] 0,0528	19,311 [1,127; 330,774] 0,0411	0,184 [0,092; 0,276]

Endpunkt	Vimsetinib (N = 83)	Placebo (N = 39)	Vimsetinib versus Placebo		
	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]
SOC: Gefäßerkrankungen					
Jegliche Ereignisse ¹	17 (20,5)	7 (17,9)	1,141 [0,516; 2,524] 0,7444	1,177 [0,444; 3,126] 0,7429	0,025 [-0,123; 0,174]
PT: Hypertonie ¹	14 (16,9)	4 (10,3)	1,645 [0,579; 4,672] 0,3503	1,775 [0,544; 5,797] 0,3417	0,066 [-0,059; 0,191]
<i>Analysepopulation: Safety-Population</i>					
Zur Schätzung des RR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes wurde eine log-binomiale Regression verwendet. Die Schätzung des OR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes erfolgte mittels logistischer Regression. Die RD und das entsprechende 95-prozentige Wald-KI wurden anhand eines zweiseitigen CMH-Tests geschätzt.					
Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorlokalisation und Region.					
Ein RR und OR < 1 bzw. eine RD < 0 stellen einen Vorteil von Vimsetinib dar.					
1) während der randomisierten Studienphase					
CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA					

Langzeit-Erhebung von UEs nach SOC und PT

Im Folgenden werden zur Betrachtung der Langzeit-Sicherheit von Vimsetinib die Ergebnisse für UEs nach SOC und PT der sich an die randomisierte Phase anknüpfenden, einarmigen Studienphase deskriptiv in Tabelle 4-82 dargestellt. Dabei erfolgt eine Betrachtung für diejenigen Patienten, welche sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimsetinib erhalten haben. Die dargestellten Gesamtraten bilden alle aufgetretenen Ereignisse ab Baseline bis zum angegebenen Zeitpunkt ab.

Im Rahmen der Langzeit-Beobachtung über die randomisierte Phase hinaus ist ein moderater und erwartbarer Anstieg der Häufigkeit der bereits in der randomisierten Studienphase aufgetretenen UE nach SOC und PT zu erkennen. Darüber hinaus wurden im Verlauf der einarmigen Studienphase folgende zusätzliche UE auf Ebene von SOC und PT beobachtet:

- SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“
- PT „Trockene Augen“ innerhalb der SOC „Augenerkrankungen“
- SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“
- PT „Kreatinin im Blut erhöht“ innerhalb der SOC „Untersuchungen“
- PT „Myalgie“ innerhalb der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“
- PT „Schmerz in einer Extremität“ innerhalb der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“

- PT „Parästhesie“ innerhalb der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“
- PT „Trockene Haut“ innerhalb der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“
- PT „Dermatitis akneiform“ innerhalb der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“

Da im Rahmen der einarmigen Studienphase keine vergleichenden Daten vorliegen, kann ein Zusammenhang des Neuaufretens der oben genannten UE nach SOC und PT mit der Studienmedikation nicht abschließend beurteilt werden.

Tabelle 4-82: Langzeit-Daten der Studie MOTION für UEs nach SOC und PT

Endpunkt	Placebo (N = 39)	Vimsetinib (N = 83)		
	Woche 25 ¹	Woche 25 ¹	Woche 49 ²	EOT- bzw. letzte bekannte Visite ^{2,3}
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Jegliche Ereignisse	<i>Kriterien für die Darstellung der SOC waren zum angegebenen Erhebungszeitpunkt nicht erfüllt.</i>		9 (10,8)	16 (19,3)
SOC: Augenerkrankungen				
Jegliche Ereignisse	9 (23,1)	61 (73,5)	66 (79,5)	69 (83,1)
PT: Periorbitalödem	5 (12,8)	37 (44,6)	37 (44,6)	40 (48,2)
PT: Augenlidödem	2 (5,1)	11 (13,3)	11 (13,3)	12 (14,5)
PT: Tränensekretion verstärkt	0 (0,0)	10 (12,0)	11 (13,3)	11 (13,3)
PT: Trockene Augen	<i>Kriterien für die Darstellung des PT waren zu den angegebenen Erhebungszeitpunkten nicht erfüllt.</i>		9 (10,8)	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Jegliche Ereignisse	13 (33,3)	(38,6)	38 (45,8)	40 (48,2)
PT: Übelkeit	8 (20,5)	21 (25,3)	22 (26,5)	22 (26,5)
PT: Diarrhoe	8 (20,5)	10 (12,0)	15 (18,1)	15 (18,1)
PT: Erbrechen	2 (5,1)	8 (9,6)	11 (13,3)	13 (15,7)

Endpunkt	Placebo (N = 39)	Vimseinib (N = 83)		
	Woche 25 ¹	Woche 25 ¹	Woche 49 ²	EOT- bzw. letzte bekannte Visite ^{2,3}
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Jegliche Ereignisse	18 (46,2)	64 (77,1)	69 (83,1)	70 (84,3)
PT: Ermüdung	(15,4)	27 (32,5)	30 (36,1)	30 (36,1)
PT: Asthenie	(23,1)	22 (26,5)	24 (28,9)	27 (32,5)
PT: Gesichtsödem	3 (7,7)	26 (31,3)	28 (33,7)	28 (33,7)
PT: Ödem peripher	3 (7,7)	15 (18,1)	17 (20,5)	21 (25,3)
PT: Generalisiertes Ödem	0 (0,0)	11 (13,3)	13 (15,7)	15 (18,1)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Jegliche Ereignisse	8 (20,5)	29 (34,9)	36 (43,4)	44 (53,0)
PT: COVID-19	1 (2,6)	10 (12,0)	16 (19,3)	16 (19,3)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Jegliche Ereignisse	<i>Kriterien für die Darstellung der SOC waren zu den angegebenen Erhebungszeitpunkten nicht erfüllt.</i>			9 (10,8)
SOC: Untersuchungen				
Jegliche Ereignisse	4 (10,3)	40 (48,2)	43 (51,8)	46 (55,4)
PT: Aspartat- aminotransferase erhöht	1 (2,6)	19 (22,9)	22 (26,5)	23 (27,7)
PT: Kreatin- phosphokinase im Blut erhöht	0 (0,0)	20 (24,1)	24 (28,9)	26 (31,3)
PT: Alanin- aminotransferase erhöht	1 (2,6)	9 (10,8)	12 (14,5)	13 (15,7)
PT: Kreatinin im Blut erhöht	<i>Kriterien für die Darstellung des PT waren zu den angegebenen Erhebungszeitpunkten nicht erfüllt.</i>			10 (12,0)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Jegliche Ereignisse	3 (7,7)	18 (21,7)	23 (27,7)	27 (32,5)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Jegliche Ereignisse	14 (35,9)	29 (34,9)	35 (42,2)	45 (54,2)
PT: Arthralgie	6 (15,4)	16 (19,3)	21 (25,3)	27 (32,5)
PT: Myalgie	<i>Kriterien für die Darstellung des PT waren zum angegebenen Erhebungszeitpunkt nicht erfüllt.</i>		9 (10,8)	11 (13,3)
PT: Schmerz in einer Extremität	<i>Kriterien für die Darstellung des PT waren zu den angegebenen Erhebungszeitpunkten nicht erfüllt.</i>			10 (12,0)

Endpunkt	Placebo (N = 39)	Vimseinib (N = 83)		
	Woche 25 ¹	Woche 25 ¹	Woche 49 ²	EOT- bzw. letzte bekannte Visite ^{2,3}
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems				
Jegliche Ereignisse	13 (33,3)	37 (44,6)	43 (51,8)	45 (54,2)
PT: Kopfschmerzen	10 (25,6)	23 (27,7)	24 (28,9)	25 (30,1)
PT: Parästhesie	<i>Kriterien für die Darstellung des PT waren zum angegebenen Erhebungszeitpunkt nicht erfüllt.</i>		9 (10,8)	9 (10,8)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen				
Jegliche Ereignisse	3 (7,7)	7 (8,4)	10 (12,0)	13 (15,7)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Jegliche Ereignisse	2 (5,1)	12 (14,5)	16 (19,3)	19 (22,9)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Jegliche Ereignisse	6 (15,4)	48 (57,8)	59 (71,1)	65 (78,3)
PT: Pruritus	3 (7,7)	24 (28,9)	28 (33,7)	31 (37,3)
PT: Ausschlag	2 (5,1)	16 (19,3)	21 (25,3)	27 (32,5)
PT: Ausschlag makulo-papulös	0 (0,0)	16 (19,3)	19 (22,9)	20 (24,1)
PT: Trockene Haut	<i>Kriterien für die Darstellung des PT waren zum angegebenen Erhebungszeitpunkt nicht erfüllt.</i>		9 (10,8)	11 (13,3)
PT: Dermatitis akneiform	<i>Kriterien für die Darstellung des PT waren zu den angegebenen Erhebungszeitpunkten nicht erfüllt.</i>			9 (10,8)
SOC: Gefäßerkrankungen				
Jegliche Ereignisse	7 (17,9)	17 (20,5)	22 (26,5)	25 (30,1)
PT: Hypertonie	4 (10,3)	14 (16,9)	17 (20,5)	18 (21,7)
<i>Analysepopulation: Safety-Population. In den dargestellten Analysen nach Woche 25 wurden diejenigen Patienten berücksichtigt, die sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimseinib erhalten haben</i>				
1) Ende der randomisierten Studienphase (vgl. Tabelle 4-81); 2) einarmige Studienphase; 3) Erhebungszeitpunkt ist definiert als letzte während der Behandlung aufgezeichnete Visite von Patienten, die sich noch in Behandlung befinden oder EOT gemäß Protokoll.				
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA				

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

Für die Bewertung von Vimsetinib liegt ausschließlich die Studie MOTION vor. Dementsprechend wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Entsprechend den Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 sind die Ergebnisse der Studie MOTION auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3.3 SUEs auf Ebene von SOC und PT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „SUEs nach SOC und PT“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In der randomisierten Studienphase traten keine SUE auf Ebene der SOC und PT auf, welche bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm oder welche bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Langzeit-Erhebung von SUEs nach SOC und PT

Nachfolgend werden zur Betrachtung der Langzeit-Sicherheit von Vimsetinib die Ergebnisse für SUEs nach SOC und PT der sich an die randomisierte Phase anknüpfenden, einarmigen Studienphase deskriptiv in Tabelle 4-83 dargestellt. Dabei erfolgt eine Betrachtung für diejenigen Patienten, welche sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimsetinib erhalten haben. Die dargestellten Gesamtraten bilden alle aufgetretenen Ereignisse ab Baseline bis zum angegebenen Zeitpunkt ab.

Wie oben aufgeführt, traten während der randomisierten Studienphase keine SUE nach SOC und PT auf, welche die oben genannten Kriterien erfüllen. Im Rahmen der Langzeit-Beobachtung über die randomisierte Phase hinaus wurden zur EOT- bzw. zur letzten bekannten Visite bei 7,2 % der Patienten SUE innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ dokumentiert. Da im Zuge der einarmigen Studienphase keine vergleichenden Daten erhoben wurden, kann ein Zusammenhang des Neuauftretens der SUE innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit der Studienmedikation nicht abschließend beurteilt werden.

Tabelle 4-83: Langzeit-Daten der Studie MOTION für SUEs nach SOC und PT

Endpunkt	Placebo (N = 39)	Vimeltinib (N = 83)						
	Woche 25 ¹	Woche 25 ¹	Woche 49 ²	EOT- bzw. letzte bekannte Visite ^{2,3}				
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)				
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Jegliche Ereignisse	Kriterien für die Darstellung der SOC waren zu den angegebenen Erhebungszeitpunkten nicht erfüllt.		6 (7,2)					
Analysepopulation: Safety-Population. In den dargestellten Analysen nach Woche 25 wurden diejenigen Patienten berücksichtigt, die sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimeltinib erhalten haben								
1) Ende der randomisierten Studienphase; 2) einarmige Studienphase; 3) Erhebungszeitpunkt ist definiert als letzte während der Behandlung aufgezeichnete Visite von Patienten, die sich noch in Behandlung befinden oder EOT gemäß Protokoll.								
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA								

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

Für die Bewertung von Vimeltinib liegt ausschließlich die Studie MOTION vor. Dementsprechend wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Entsprechend den Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 sind die Ergebnisse der Studie MOTION auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3.4 Schwere UEs auf Ebene von SOC und PT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UEs nach SOC und PT“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden sind in Tabelle 4-84 die im Rahmen der Studie MOTION aufgetretenen schweren UEs auf Ebene der SOC und PT aufgeführt, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Darüber hinaus wurden diejenigen Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Dabei liegt für keinen der schweren UEs gemäß SOC und PT ein signifikanter Behandlungsunterschied vor.

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Studie MOTION für schwere UEs nach SOC und PT in der randomisierten Studienphase

Endpunkt	Vimseltinib (N = 83)	Placebo (N = 39)	Vimseltinib versus Placebo		
	n (%)	n (%)	RR [95-%-KI] p-Wert	OR [95-%-KI] p-Wert	RD [95-%-KI]
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Jegliche Ereignisse ¹	4 (4,8)	2 (5,1)	0,940 (0,180; 4,914) 0,9413	0,937 [0,164; 5,346] 0,9413	-0,003 [-0,086; 0,080]
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Jegliche Ereignisse ¹	5 (6,0)	0 (0,0)	5,238 [0,297; 92,428] 0,2582	5,535 [0,298; 102,647] 0,2508	0,053 [-0,010; 0,116]
SOC: Untersuchungen					
Jegliche Ereignisse ¹	9 (10,8)	0 (0,0)	9,048 [0,540; 151,605] 0,1257	10,074 [0,571; 177,647] 0,1147	0,101 [0,025; 0,177]
PT: Kreatin-phosphokinase im Blut erhöht ¹	8 (9,6)	0 (0,0)	8,095 [0,479; 136,795] 0,1471	8,894 [0,500; 158,127] 0,1367	0,089 [0,016; 0,162]
<i>Analysepopulation: Safety-Population</i>					
Zur Schätzung des RR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes wurde eine log-binomiale Regression verwendet. Die Schätzung des OR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes erfolgte mittels logistischer Regression. Die RD und das entsprechende 95-prozentige Wald-KI wurden anhand eines zweiseitigen CMH-Tests geschätzt.					
Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorkontrolle und Region.					
Ein RR und OR < 1 bzw. eine RD < 0 stellen einen Vorteil von Vimseltinib dar.					
1) Gesamtzahl während der randomisierten Studienphase					
CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA					

Langzeit-Erhebung von schweren UEs nach SOC und PT

Im Folgenden sind zur Betrachtung der Langzeit-Sicherheit von Vimseltinib die Ergebnisse für schwere UEs nach SOC und PT der sich an die randomisierte Phase anknüpfenden, einarmigen Studienphase deskriptiv in Tabelle 4-85 dargestellt. Dabei erfolgt eine Betrachtung für diejenigen Patienten, welche sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimseltinib erhalten haben. Die dargestellten Gesamtzahlen bilden alle aufgetretenen Ereignisse ab Baseline bis zum angegebenen Zeitpunkt ab.

Im Rahmen der Langzeit-Beobachtung über die randomisierte Phase hinaus ist ein moderater Anstieg der Häufigkeit der bereits in der randomisierten Studienphase aufgetretenen schweren

UE nach SOC und PT zu erkennen. Darüber hinaus wurden im Verlauf der einarmigen Studienphase folgende zusätzliche schwere UE auf Ebene von SOC und PT beobachtet:

- SOC „Augenerkrankungen“
- SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“
- SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“
- SOC „Gefäßerkrankungen“
- PT „Hypertonie“ innerhalb der SOC „Gefäßerkrankungen“

Da im Rahmen der einarmigen Studienphase keine vergleichenden Daten vorliegen, kann ein Zusammenhang des Neuaufretens der oben genannten schweren UE nach SOC und PT mit der Studienmedikation nicht abschließend beurteilt werden.

Tabelle 4-85: Langzeit-Ergebnisse der Studie MOTION für schwere UEs nach SOC und PT

Endpunkt	Placebo (N = 39)	Vimelitinib (N = 83)		
	Woche 25 ¹	Woche 25 ¹	Woche 49 ²	EOT- bzw. letzte bekannte Visite ^{2,3}
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
SOC: Augenerkrankungen				
Jegliche Ereignisse	<i>Kriterien für die Darstellung des PT waren zu den angegebenen Erhebungszeitpunkten nicht erfüllt.</i>			5 (6,0)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Jegliche Ereignisse	2 (5,1)	4 (4,8)	5 (6,0)	6 (7,2)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Jegliche Ereignisse	0 (0,0)	5 (6,0)	6 (7,2)	8 (9,6)
SOC: Untersuchungen				
Jegliche Ereignisse	0 (0,0)	9 (10,8)	11 (13,3)	14 (16,9)
PT: Kreatin-phosphokinase im Blut erhöht	0 (0,0)	8 (9,6)	10 (12,0)	13 (15,7)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Jegliche Ereignisse	<i>Kriterien für die Darstellung des PT waren zu den angegebenen Erhebungszeitpunkten nicht erfüllt.</i>			5 (6,0)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Jegliche Ereignisse	<i>Kriterien für die Darstellung der SOC waren zum angegebenen Erhebungszeitpunkt nicht erfüllt.</i>			8 (9,6) 9 (10,8)

Endpunkt	Placebo (N = 39)	Vimseinib (N = 83)		
	Woche 25 ¹	Woche 25 ¹	Woche 49 ²	EOT- bzw. letzte bekannte Visite ^{2,3}
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
SOC: Gefäßerkrankungen				
Jegliche Ereignisse	Kriterien für die Darstellung der SOC waren zum angegebenen Erhebungszeitpunkt nicht erfüllt.	5 (6,0)	6 (7,2)	
PT: Hypertonie	Kriterien für die Darstellung des PT waren zum angegebenen Erhebungszeitpunkt nicht erfüllt.	5 (6,0)	6 (7,2)	
<i>Analysepopulation: Safety-Population. In den dargestellten Analysen nach Woche 25 wurden diejenigen Patienten berücksichtigt, die sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimseinib erhalten haben</i>				
1) Ende der randomisierten Studienphase (vgl. Tabelle 4-84); 2) einarmige Studienphase; 3) Erhebungszeitpunkt ist definiert als letzte während der Behandlung aufgezeichnete Visite von Patienten, die sich noch in Behandlung befinden oder EOT gemäß Protokoll.				
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA				

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

Für die Bewertung von Vimseinib liegt ausschließlich die Studie MOTION vor. Dementsprechend wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Entsprechend den Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 sind die Ergebnisse der Studie MOTION auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3.5 Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden sind die im Rahmen der Studie MOTION aufgetretenen Gründe für die Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene der SOC und PT deskriptiv dargestellt (vgl. Tabelle 4-86).

Die dabei gelisteten UEs nach SOC und PT traten jeweils nur einmalig auf. Somit ist auf Grundlage der vorliegenden Daten keine SOC bzw. kein PT identifizierbar, die oder der einen bedeutsamen Anteil der Abbrüche der Studienmedikation bedingt hätte.

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Studie MOTION für Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT in der randomisierten Studienphase

Endpunkt	Vimsetinib (N = 83)	Placebo (N = 39)
	n (%)	n (%)
SOC: Augenerkrankungen		
Jegliche Ereignisse ¹	1 (1,2)	0 (0,0)
PT: Periorbitalödem ¹	1 (1,2)	0 (0,0)
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Jegliche Ereignisse ¹	1 (1,2)	0 (0,0)
PT: Plasmazellmyelom ¹	1 (1,2)	0 (0,0)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems		
Jegliche Ereignisse ¹	1 (1,2)	0 (0,0)
PT: Periphere sensorische Neuropathie ¹	1 (1,2)	0 (0,0)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Jegliche Ereignisse ¹	1 (1,2)	0 (0,0)
PT: Ausschlag ¹	1 (1,2)	0 (0,0)
SOC: Gefäßerkrankungen		
Jegliche Ereignisse ¹	1 (1,2)	0 (0,0)
PT: Hypertonie ¹	1 (1,2)	0 (0,0)
<i>Analysepopulation: Safety-Population</i>		
1) Gesamtzahl während der randomisierten Studienphase		
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA		

Langzeit-Erhebung von Abbrüchen der Studienmedikation aufgrund von UEs nach SOC und PT

Nachfolgend sind zur Betrachtung der Langzeit-Sicherheit von Vimsetinib die Ergebnisse für die Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT der sich an die randomisierte Studienphase anknüpfenden, einarmigen Studienphase deskriptiv in Tabelle 4-87 dargestellt. Dabei erfolgt eine Betrachtung für diejenigen Patienten, welche sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimsetinib erhalten haben. Die dargestellten Gesamtzahlen bilden alle aufgetretenen Ereignisse ab Baseline bis zum angegebenen Zeitpunkt ab.

Im Rahmen der Langzeit-Beobachtung über die randomisierte Phase hinaus ist ein moderater Anstieg der Häufigkeit der bereits in der randomisierten Studienphase aufgetretenen Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT zu erkennen. Darüber hinaus wurden im Verlauf der einarmigen Studienphase folgende zusätzliche Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene von SOC und PT beobachtet:

- SOC „Herzerkrankungen“
- PT „Palpitationen“ innerhalb der SOC „Herzerkrankungen“
- SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“
- PT „Gesichtsödem“ innerhalb der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“
- PT „Generalisiertes Ödem“ innerhalb der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“
- SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“
- PT „Polyarthritis“ innerhalb der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“
- PT „Gehirnnebel“ innerhalb der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“
- PT „Parästhesie“ innerhalb der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“
- SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“
- PT „Pneumonitis“ innerhalb der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“
- PT „Pruritus“ innerhalb der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“
- PT „Ausschlag makulo-papulös“ innerhalb der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“

Da im Rahmen der einarmigen Studienphase keine vergleichenden Daten vorliegen, kann ein Zusammenhang des Neuaftretens der oben genannten Abbruchgründe nach SOC und PT mit der Studienmedikation nicht abschließend beurteilt werden.

Tabelle 4-87: Langzeit-Ergebnisse der Studie MOTION für Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UEs nach SOC und PT

Endpunkt	Placebo (N = 39)	Vimelitinib (N = 83)		
	Woche 25 ¹	Woche 25 ¹	Woche 49 ²	EOT- bzw. letzte bekannte Visite ^{2,3}
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
SOC: Herzerkrankungen				
Jegliche Ereignisse	<i>Kriterien für die Darstellung der SOC waren zum angegebenen Erhebungszeitpunkt nicht erfüllt.</i>		1 (1,2)	1 (1,2)
PT: Palpitationen	<i>Kriterien für die Darstellung des PT waren zum angegebenen Erhebungszeitpunkt nicht erfüllt.</i>		1 (1,2)	1 (1,2)
SOC: Augenerkrankungen				
Jegliche Ereignisse	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (1,2)	2 (2,4)
PT: Periorbitalödem	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (1,2)	2 (2,4)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Jegliche Ereignisse	<i>Kriterien für die Darstellung der SOC waren zum angegebenen Erhebungszeitpunkt nicht erfüllt.</i>		1 (1,2)	1 (1,2)
PT: Gesichtsödem	<i>Kriterien für die Darstellung des PT waren zum angegebenen Erhebungszeitpunkt nicht erfüllt.</i>		1 (1,2)	1 (1,2)
PT: Generalisiertes Ödem	<i>Kriterien für die Darstellung des PT waren zum angegebenen Erhebungszeitpunkt nicht erfüllt.</i>		1 (1,2)	1 (1,2)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Jegliche Ereignisse	<i>Kriterien für die Darstellung der SOC waren zu den angegebenen Erhebungszeitpunkten nicht erfüllt.</i>		1 (1,2)	
PT: Polyarthritis	<i>Kriterien für die Darstellung des PT waren zu den angegebenen Erhebungszeitpunkten nicht erfüllt.</i>		1 (1,2)	
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Jegliche Ereignisse	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (1,2)	1 (1,2)
PT: Plasmazellmyelom	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (1,2)	1 (1,2)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems				
Jegliche Ereignisse	0 (0,0)	1 (1,2)	3 (3,6)	3 (3,6)
PT: Gehirnnebel	<i>Kriterien für die Darstellung des PT waren zum angegebenen Erhebungszeitpunkt nicht erfüllt.</i>		1 (1,2)	1 (1,2)
PT: Parästhesie	<i>Kriterien für die Darstellung des PT waren zum angegebenen Erhebungszeitpunkt nicht erfüllt.</i>		1 (1,2)	1 (1,2)

Endpunkt	Placebo (N = 39)	Vimsetinib (N = 83)		
	Woche 25 ¹	Woche 25 ¹	Woche 49 ²	EOT- bzw. letzte bekannte Visite ^{2,3}
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
PT: Periphere sensorische Neuropathie	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (1,2)	1 (1,2)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Jegliche Ereignisse	<i>Kriterien für die Darstellung der SOC waren zum angegebenen Erhebungszeitpunkt nicht erfüllt.</i>		1 (1,2)	1 (1,2)
PT: Pneumonitis	<i>Kriterien für die Darstellung des PT waren zum angegebenen Erhebungszeitpunkt nicht erfüllt.</i>		1 (1,2)	1 (1,2)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Jegliche Ereignisse	0 (0,0)	1 (1,2)	4 (4,8)	4 (4,8)
PT: Pruritus	<i>Kriterien für die Darstellung des PT waren zum angegebenen Erhebungszeitpunkt nicht erfüllt.</i>		2 (2,4)	2 (2,4)
PT: Ausschlag	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (1,2)	1 (1,2)
PT: Ausschlag makulo-papulös	<i>Kriterien für die Darstellung des PT waren zum angegebenen Erhebungszeitpunkt nicht erfüllt.</i>		1 (1,2)	1 (1,2)
SOC: Gefäßerkrankungen				
Jegliche Ereignisse	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (1,2)	1 (1,2)
PT: Hypertonie	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (1,2)	1 (1,2)
<i>Analysepopulation: Safety-Population. In den dargestellten Analysen nach Woche 25 wurden diejenigen Patienten berücksichtigt, die sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimsetinib erhalten haben</i>				
1) Ende der randomisierten Studienphase (vgl. Tabelle 4-86); 2) einarmige Studienphase; 3) Erhebungszeitpunkt ist definiert als letzte während der Behandlung aufgezeichnete Visite von Patienten, die sich noch in Behandlung befinden oder EOT gemäß Protokoll.				
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA				

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

Für die Bewertung von Vimsetinib liegt ausschließlich die Studie MOTION vor. Dementsprechend wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Entsprechend den Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 sind die Ergebnisse der Studie MOTION auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3.6 Todesfälle aufgrund von UE nach SOC und PT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Todesfälle aufgrund von UE“ nach SOC und PT für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Rahmen der randomisierten Studienphase traten keine Todesfälle auf.

Langzeit-Erhebung von Todesfällen aufgrund von UE nach SOC und PT

Im späteren Verlauf der darauffolgenden einarmigen Studienphase trat insgesamt 1 Todesfall in der Gruppe derjenigen Patienten, welche sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimseltinib erhalten haben, auf. Dabei wurde das PT „Sturz“ innerhalb der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ als Ursache identifiziert (vgl. Tabelle 4-88). Somit ergibt sich keine Evidenz für einen kausalen Bezug zur Vimseltinib-Therapie.

Tabelle 4-88: Langzeit-Ergebnisse der Studie MOTION für Todesfälle aufgrund von UE nach SOC und PT

Endpunkt	Placebo (N = 39)	Vimseltinib (N = 83)		
	Woche 25 ¹	Woche 25 ¹	Woche 49 ²	EOT- bzw. letzte bekannte Visite ^{2,3}
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Jegliche Ereignisse	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (1,2)
PT: Sturz	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (1,2)
<i>Analysepopulation: Safety-Population. In den dargestellten Analysen nach Woche 25 wurden diejenigen Patienten berücksichtigt, die sowohl während der randomisierten als auch während der darauffolgenden einarmigen Studienphase Vimseltinib erhalten haben</i>				
1) Ende der randomisierten Studienphase; 2) einarmige Studienphase; 3) Erhebungszeitpunkt ist definiert als letzte während der Behandlung aufgezeichnete Visite von Patienten, die sich noch in Behandlung befinden oder EOT gemäß Protokoll.				
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA				

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

Für die Bewertung von Vimseltinib liegt ausschließlich die Studie MOTION vor. Dementsprechend wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Entsprechend den Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 sind die Ergebnisse der Studie MOTION auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁷

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

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

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

Für die Nutzenbewertung von Vimsetinib wurde die Studie MOTION herangezogen. Gemäß SAP der genannten Studie waren für den primären Endpunkt, sowie für die wichtigen sekundären Endpunkte, Subgruppenanalysen für die folgenden Merkmale präspezifiziert:

- Geschlecht (weiblich versus männlich)
- Alter (≥ 18 Jahre bis < 50 Jahre versus ≥ 50 Jahre bis < 65 Jahre versus ≥ 65 Jahre)
- Standort in den USA (ja versus nein)
- Standort in Europa (ja versus nein)
- Subtyp der Erkrankung (nodulär/lokalisiert versus diffus)
- Lage des Tumors (untere Gliedmaßen versus alle anderen Gliedmaßen)
- Erkrankungen an großen Gelenken (Schulter, Ellbogen, Hüfte oder Knie) versus Erkrankung an kleinen Gelenken (andere Gelenke als Schulter, Ellbogen, Hüfte oder Knie)
- Erkrankung im Bereich des Knies (ja versus nein)
- Frühere Operationen (ja versus nein)
- Vorherige Behandlung mit Imatinib/Nilotinib (ja versus nein)

Methodik der Subgruppenanalysen

Im vorliegenden Dossier wurden gemäß den Vorgaben des G-BA Subgruppenanalysen für alle präspezifizierten Merkmale und alle patientenrelevanten Endpunkte während der randomisierten Studienphase durchgeführt. Die Matrix der durchgeföhrten Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-89 dargestellt.

Die Ergebnisdarstellung erfolgt dabei unter Berücksichtigung der im vorliegenden Abschnitt der Modulvorlage angegebenen Grenzwerte. In diesem Zusammengang wurden Subgruppenanalysen für die Auswertung der Gesamttraten der UEs, schweren UEs und SUEs nach SOC und PT nur aufgeführt, wenn die Ergebnisse der Gesamttraten nach SOC und PT für die Gesamtpopulation einen statistisch signifikanten Effekt aufweisen.

Tabelle 4-89 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Studie MOTION

Geschlecht	Alter	Standort in den USA	Standort in Europa	Subtyp der Erkrankung	Lage des Tumors	Erkrankungen an großen versus kleinen Gelenken	Erkrankung im Bereich des Knie	Frühere Operationen	Vorherige Behandlung mit Imatinib/Nilotinib
Morbidität									
Schmerzen gemessen mittels BPI									
<i>Veränderung der Skalenwerte der NRS für stärkste Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Veränderung der Skalenwerte der NRS für durchschnittliche Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für stärkste Schmerzen des BPI zu Woche 25, ohne eine Zunahme des Gebrauchs narkotischer Analgetika um 30 % oder mehr</i>									
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für stärkste Schmerzen des BPI zu Woche 25, unabhängig vom Gebrauch narkotischer Analgetika</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für durchschnittliche Schmerzen des BPI zu Woche 25, ohne eine Zunahme des Gebrauchs narkotischer Analgetika um 30 % oder mehr</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für durchschnittliche Schmerzen des BPI zu Woche 25, unabhängig vom Gebrauch narkotischer Analgetika</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Körperliche Funktionsfähigkeit gemessen mittels PROMIS-PF									
<i>Veränderung des PROMIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase</i>									
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PROMIS-PF-Skalenwertes um mindestens 8,025 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ROM									
<i>Veränderung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase</i>									
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Geschlecht	Alter	Standort in den USA	Standort in Europa	Subtyp der Erkrankung	Lage des Tumors	Erkrankungen an großen versus kleinen Gelenken	Erkrankung im Bereich des Knie	Frühere Operationen	Vorherige Behandlung mit Imatinib/Nilotinib
<i>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks um mindestens 10 Prozentpunkte im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Steifigkeit gemessen mittels NRS für stärkste Steifigkeit									
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schweregrad der Erkrankung gemessen mittels PGIS									
<i>Veränderung des PGIS-ROM-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Veränderung des PGIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Anteil der Patienten mit einer Senkung des PGIS-ROM-Skalenwertes um mindestens 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Anteil der Patienten mit einer Senkung des PGIS-PF-Skalenwertes um mindestens 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des Gesundheitszustandes gemessen mittels PGIC									
<i>Anteil der Patienten, die den PGIC-ROM zu Woche 25 mit „wenig besser“, „viel besser“ oder „sehr viel besser“ beantwortet haben</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Anteil der Patienten, die den PGIC-PF zu Woche 25 mit „wenig besser“, „viel besser“ oder „sehr viel besser“ beantwortet haben</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Anteil der Patienten, die den PGIC-gesamt zu Woche 25 mit „wenig besser“, „viel besser“ oder „sehr viel besser“ beantwortet haben</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Geschlecht	Alter	Standort in den USA	Standort in Europa	Subtyp der Erkrankung	Lage des Tumors	Erkrankungen an großen versus kleinen Gelenken	Erkrankung im Bereich des Knie	Frühere Operationen	Vorherige Behandlung mit Imatinib/Nilotinib
Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D-5L VAS									
<i>Veränderung des Skalenwertes der EQ 5D-5L VAS gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase</i>									
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des Skalenwertes der EQ 5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit									
<i>Gesamtrate der UEs (unabhängig vom Schweregrad) während der randomisierten Studienphase</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Gesamtrate der SUEs während der randomisierten Studienphase</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Gesamtrate der schweren UEs während der randomisierten Studienphase</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Gesamtrate der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UEs während der randomisierten Studienphase</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Gesamtrate der Todesfälle aufgrund von UEs während der randomisierten Studienphase</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>UEs auf Ebene von SOC und PT während der randomisierten Studienphase</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Schwere UEs auf Ebene von SOC und PT während der randomisierten Studienphase</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.									
BPI: Brief Pain Inventory; CR: vollständiges Ansprechen (complete response); DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response); EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension Five-Level; mRECIST: modifizierter RECIST; NRS: numerische Bewertungsskala (numeric rating scale); ORR: objective Ansprechrate (objective response rate); PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PR: partielles Ansprechen (partial response); PROMIS-PF: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System – Physical Function; PT: Preferred Term nach MedDRA; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ROM: Bewegungsumfang (range of motion); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes UE; TVS: Tumor-Volumen-Score; UE: unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); VAS: visuelle Analogskala									

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-90 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Um zu beurteilen, ob eine Effektmodifikation vorliegt, wurde für jede Subgruppenanalyse *post hoc* ein Interaktions-p-Wert berechnet und in Tabelle 4-90 abgebildet. Liegt der Interaktions-p-Wert $< 0,05$, so gilt das Ergebnis des Interaktionstests gemäß den allgemeinen Methoden des IQWiG als signifikant [7]. Im Fall eines signifikanten Interaktionstests, welcher auf eine mögliche Effektmodifikation hindeutet, wurden die Ergebnisse im Folgenden im vorliegenden Abschnitt dargestellt. Dagegen gilt bei einem p-Wert $\geq 0,05$ die Effektmodifikation für die entsprechende Subgruppe als nicht belegt. Infolgedessen wurden die entsprechenden Subgruppenanalysen in Anhang 4-G abgebildet.

Im Fall des Subgruppenmerkmals „Alter“ konnte anhand der präspezifizierten Einteilung der Subgruppen der in der Modulvorlage vorgegebene Grenzwert von mindestens 10 Patienten pro resultierender Subgruppe im Allgemeinen nicht erreicht werden. Wie in Tabelle 4-17 ersichtlich ist, beinhaltete die Studienpopulation der Studie MOTION lediglich 9 Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren. Somit erfolgt im vorliegenden Dossier keine Darstellung von Subgruppenanalysen für das Merkmal „Alter“. Den im Studienbericht der Studie MOTION dargestellten präspezifizierten Subgruppenanalysen für das Merkmal „Alter“ kann entnommen werden, dass es sich bei dem Merkmal „Alter“ im vorliegenden Kontext um keinen Effektmodifikator handelt [43].

Tabelle 4-90: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die randomisierte Phase der Studien MOTION

Geschlecht	Alter	Standort in den USA	Standort in Europa	Subtyp der Erkrankung	Lage des Tumors	Erkrankungen an großen versus kleinen Gelenken	Erkrankung im Bereich des Knie	Frühere Operationen	Vorherige Behandlung mit Imatinib/Nilotinib
Morbidität									
Schmerzen gemessen mittels BPI									
<i>Veränderung der Skalenwerte der NRS für stärkste Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase</i>									
0,4849	n.b.	0,3317	0,8814	0,9088	0,0023	0,0930	0,0517	0,8943	0,1031
<i>Veränderung der Skalenwerte der NRS für durchschnittliche Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase</i>									
0,5426	n.b.	0,3144	0,3769	0,9450	0,0022	0,0284	0,0034	0,6761	0,1927

Geschlecht	Alter	Standort in den USA	Standort in Europa	Subtyp der Erkrankung	Lage des Tumors	Erkrankungen an großen versus kleinen Gelenken	Erkrankung im Bereich des Knie	Frühere Operationen	Vorherige Behandlung mit Imatinib/Nilotinib
<i>Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für stärkste Schmerzen des BPI, ohne eine Zunahme des Gebrauchs narkotischer Analgetika um 30 % oder mehr</i>									
0,1085	n.b.	0,3037	0,7963	0,1720	0,3344	0,5585	0,3325	0,4484	0,6032
<i>Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für stärkste Schmerzen des BPI, unabhängig vom Gebrauch narkotischer Analgetika</i>									
0,1085	n.b.	0,3037	0,7963	0,1720	0,3344	0,5585	0,3325	0,4484	0,6032
<i>Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für durchschnittliche Schmerzen des BPI, ohne eine Zunahme des Gebrauchs narkotischer Analgetika um 30 % oder mehr</i>									
0,3782	n.b.	0,2790	0,0101	0,3060	0,7263	0,7828	0,2723	0,7959	0,4738
<i>Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für durchschnittliche Schmerzen des BPI, unabhängig vom Gebrauch narkotischer Analgetika</i>									
0,3782	n.b.	0,2790	0,0101	0,3060	0,7263	0,7828	0,2723	0,7959	0,4738
Körperliche Funktionsfähigkeit gemessen mittels PROMIS-PF									
<i>Veränderung des PROMIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase</i>									
0,2169	n.b.	0,0155	0,1025	0,2082	0,1612	0,3093	0,2624	0,9880	0,0438
<i>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PROMIS-PF-Skalenwertes um mindestens 8,025 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25</i>									
n.b.	n.b.	0,4940	0,6408	0,2049	0,8717	0,9368	n.b.	n.b.	0,5018
ROM									
<i>Veränderung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase</i>									
0,9990	n.b.	n.b.	0,7088	0,3487	0,5829	0,0306	0,1290	0,1305	0,2502
<i>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks um mindestens 10 Prozentpunkte im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25</i>									
0,2061	n.b.	0,3814	0,6563	0,9931	0,9696	0,4176	0,4413	0,4670	0,7097
Steifigkeit gemessen mittels NRS für stärkste Steifigkeit									
<i>Veränderung des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase</i>									
0,9233	n.b.	0,4513	0,0672	0,1314	0,1051	0,7828	0,3640	0,6867	0,7156
<i>Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25</i>									
0,1095	n.b.	0,0145	0,2650	0,2461	0,4293	0,3043	0,3300	0,9120	0,9108

Geschlecht	Alter	Standort in den USA	Standort in Europa	Subtyp der Erkrankung	Lage des Tumors	Erkrankungen an großen versus kleinen Gelenken	Erkrankung im Bereich des Knie	Frühere Operationen	Vorherige Behandlung mit Imatinib/Nilotinib
Schweregrad der Erkrankung gemessen mittels PGIS									
<i>Veränderung des PGIS-ROM-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase</i>									
0,8588	n.b.	0,0234	0,5524	0,4789	0,4825	0,2311	0,4246	0,1556	0,4794
<i>Veränderung des PGIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase</i>									
0,4620	n.b.	0,0065	0,5978	0,6856	0,0347	0,2621	0,8165	0,2096	0,3025
<i>Anteil der Patienten mit einer Senkung des PGIS-ROM-Skalenwertes um mindestens 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25</i>									
0,1265	n.b.	0,7085	0,5631	0,2466	0,4869	0,9636	0,9987	0,6989	0,5041
<i>Anteil der Patienten mit einer Senkung des PGIS-PF-Skalenwertes um mindestens 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25</i>									
0,7461	n.b.	0,6286	0,3709	0,2031	0,4049	0,5202	0,2317	0,5636	0,3754
Veränderung des Gesundheitszustandes gemessen mittels PGIC									
<i>Anteil der Patienten, die den PGIC-ROM zu Woche 25 mit „wenig besser“, „viel besser“ oder „sehr viel besser“ beantwortet haben</i>									
0,7770	n.b.	0,3937	0,8228	0,2248	0,2698	0,7199	0,6386	0,4103	0,8460
<i>Anteil der Patienten, die den PGIC-PF zu Woche 25 mit „wenig besser“, „viel besser“ oder „sehr viel besser“ beantwortet haben</i>									
0,5908	n.b.	0,3470	0,9238	0,3032	0,2297	0,7356	0,9644	0,2833	0,4630
<i>Anteil der Patienten, die den PGIC-gesamt zu Woche 25 mit „wenig besser“, „viel besser“ oder „sehr viel besser“ beantwortet haben</i>									
0,5908	0,5908	0,5908	0,5908	0,5908	0,5908	0,5908	0,5908	0,5908	0,5908
Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D-5L VAS									
<i>Veränderung des Skalenwertes der EQ 5D-5L VAS gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase</i>									
0,3306	n.b.	0,0774	0,5483	0,0562	0,6995	0,0497	0,0844	0,6369	0,2472
<i>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25</i>									
0,1783	n.b.	0,3833	0,8819	0,2981	0,3740	0,5658	0,7545	0,7435	0,6148
Sicherheit									
<i>Gesamtrate der UEs (unabhängig vom Schweregrad) während der randomisierten Studienphase</i>									
0,4798	n.b.	0,9490	0,7516	0,5762	0,4635	0,1714	0,1102	0,1608	0,6364

Geschlecht	Alter	Standort in den USA	Standort in Europa	Subtyp der Erkrankung	Lage des Tumors	Erkrankungen an großen versus kleinen Gelenken	Erkrankung im Bereich des Knie	Frühere Operationen	Vorherige Behandlung mit Imatinib/Nilotinib
<i>Gesamtzahl der SUEs während der randomisierten Studienphase</i>									
n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<i>Gesamtzahl der schweren UEs während der randomisierten Studienphase</i>									
0,5849	n.b.	0,8422	0,7624	0,0617	0,8435	0,4462	0,3944	0,4114	0,0092
<i>Gesamtzahl der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UEs während der randomisierten Studienphase</i>									
n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<i>Gesamtzahl der Todesfälle aufgrund von UEs während der randomisierten Studienphase</i>									
n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<i>UEs auf Ebene von SOC und PT während der randomisierten Studienphase</i>									
<i>SOC: Augenerkrankungen</i>									
0,9326	n.b.	0,2401	0,4111	0,1984	0,7443	0,1957	0,3469	0,6540	0,9531
<i>PT: Periorbitalödem</i>									
0,7796	n.b.	0,2617	0,7570	0,8329	0,7222	0,9563	0,7448	0,6922	0,5436
<i>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>									
0,2910	n.b.	0,2428	0,1898	0,2977	n.b.	0,2811	0,3306	0,7097	0,0093
<i>PT: Gesichtsödem</i>									
0,4162	n.b.	0,7994	0,3326	0,3575	0,0361	0,4072	0,9388	0,8591	0,6029
<i>SOC: Untersuchungen</i>									
0,7698	n.b.	0,0872	0,1550	0,9693	0,6867	0,4599	0,7034	0,1310	0,2762
<i>PT: Aspartataminotransferase erhöht</i>									
0,7151	n.b.	0,9144	0,7850	0,9667	0,2837	0,9232	0,6725	0,5514	0,5489
<i>PT: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht</i>									
0,7538	n.b.	0,2663	0,3988	0,6349	0,5171	0,9427	0,8692	0,7999	0,8659
<i>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>									
0,6616	n.b.	0,8284	0,7269	0,6304	0,9256	0,6313	0,3976	0,5429	0,2349
<i>PT: Pruritus</i>									
0,8148	n.b.	0,3230	0,6512	0,5180	0,8531	0,2503	0,0839	0,2097	0,5481
<i>Schwere UEs auf Ebene von SOC und PT während der randomisierten Studienphase</i>									
n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

Geschlecht	Alter	Standort in den USA	Standort in Europa	Subtyp der Erkrankung	Lage des Tumors	Erkrankungen an großen versus kleinen Gelenken	Erkrankung im Bereich des Knees	Frühere Operationen	Vorherige Behandlung mit Imatinib/Nilotinib
<p>BPI: Brief Pain Inventory; CR: vollständiges Ansprechen (complete response); DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response); EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension Five-Level; mRECIST: modifizierter RECIST; n.b.: nicht berechnet; NRS: numerische Bewertungsskala (numeric rating scale); ORR: objective Ansprechraten (objective response rate); PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PR: partielles Ansprechen (partial response); PROMIS-PF: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System – Physical Function; PT: Preferred Term nach MedDRA; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ROM: Bewegungsumfang (range of motion); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes UE; TVS: Tumor-Volumen-Score; UE: unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); VAS: visuelle Analogskala</p>									

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Im Folgenden wurden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) für die Studie MOTION dargestellt, wohingegen Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionsterm in Anhang 4-G aufgeführt sind.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass durch die Vielzahl der post hoc durchgeführten Subgruppenanalysen das Risiko für Fehler 1. Art (falsch-positive Ergebnisse) infolge multipler Testungen stark erhöht ist. Demnach liefern signifikante Interaktionen, die lediglich in einzelnen Subgruppen oder für einzelne Endpunkte auftreten, keine belastbaren Hinweise auf relevante Subgruppeneffekte. Zudem ist bei der Bewertung von

Subgruppenergebnissen als relevante Limitierung zu berücksichtigen, dass die Fallzahlen in den analysierten Teilpopulationen teilweise stark begrenzt sind. Basierend auf den genannten Limitationen ist die Aussagekraft der vorliegenden positiven Interaktions-p-Werte insgesamt als gering einzustufen. Demgemäß wird im Folgenden auf eine ausführliche Diskussion der Ergebnisse verzichtet und die Gesamtpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

4.3.1.3.2.1.1 Morbidität

4.3.1.3.2.1.1.1 Schmerzen gemessen mittels BPI

Für die Veränderung der Skalenwerte der NRS für stärkste Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase zeigt sich in der Studie MOTION für das Subgruppenmerkmal „Lage des Tumors“ ein signifikanter Interaktionsterm (vgl. Tabelle 4-91). Analog zur Gesamtpopulation besteht dabei in beiden Subgruppen ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vimsetinib. Demgemäß wird von keiner Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Lage des Tumors“ ausgegangen.

Tabelle 4-91: Subgruppenanalyse für die Veränderung der Skalenwerte der NRS für stärkste Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase – Subgruppenmerkmal: Lage des Tumors

Subgruppe	Vimsetinib (N = 83)		Placebo (N = 40)		Vimsetinib versus Placebo	
	n‘	Δ LS MW (SE)	n‘	Δ LS MW (SE)	LSMD [95-%-KI] p-Wert	Hedges' g [95-%-KI]
Veränderung der Skalenwerte der NRS für stärkste Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase –						
Subgruppenmerkmal: Lage des Tumors						
Interaktions-p-Wert: 0,0023						
untere Gliedmaßen	77	-1,6 (0,18)	34	-0,6 (0,23)	-1,0 [-1,5; -0,4] 0,0013	-0,674 [-1,084; -0,263]
alle anderen Gliedmaßen	6	-3,3 (0,76)	5	0,2 (0,30)	-3,6 [-5,2; -2,0] <0,0001	-2,635 [-4,249; -1,022]
<i>Analysepopulation: ITT-Population</i>						
Die Analysen basieren auf einem MMRM unter Verwendung des Sandwich-Schätzers zur Schätzung der Varianz-Kovarianz-Matrix. Die abhängige Variable war dabei die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. Jedes dieser Modelle enthielt feste Effekte für die Behandlungsgruppe, den Zeitpunkt sowie die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt. Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorlokalisierung und Region. Zudem wurde für den Ausgangswert des entsprechenden Endpunkts als Co-Faktor adjustiert.						
Ein Hedges' g < 0 stellt einen Vorteil von Vimsetinib dar.						
BPI: Brief Pain Inventory; LS: Least Squares; LSMD: Least Squared Mean Difference; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n‘: Anzahl der analysierten Patienten in der Subgruppe; NRS: numerische Bewertungsskala (numeric rating scale); SE: Standardfehler (standard error)						

In Bezug auf die Veränderung der Skalenwerte der NRS für durchschnittliche Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase zeigen sich signifikante Interaktionsterme für die Subgruppenmerkmale „Lage des Tumors“, „Erkrankung an großen versus kleinen Gelenken“ und „Erkrankung im Bereich des Knies (vgl. Tabelle 4-92, Tabelle 4-93 und Tabelle 4-94). Dabei besteht für alle Subgruppen analog zur Gesamtpopulation ein signifikanter Vorteil für Vismeltnib. Infolgedessen ist erneut nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes auszugehen.

Tabelle 4-92: Subgruppenanalyse für die Veränderung der Skalenwerte der NRS für durchschnittliche Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase – Subgruppenmerkmal: Lage des Tumors

Subgruppe	Vismeltnib (N = 83)		Placebo (N = 40)		Vismeltnib versus Placebo	
	n ^c	Δ LS MW (SE)	n ^c	Δ LS MW (SE)	LSMD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Veränderung der Skalenwerte der NRS für durchschnittliche Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase –						
Subgruppenmerkmal: Lage des Tumors						
Interaktions-p-Wert: 0,0022						
untere Gliedmaßen	77	-1,4 (0,16)	34	-0,5 (0,21)	-0,9 [-1,4; -0,3] 0,0017	-0,657 [-1,067; -0,247]
alle anderen Gliedmaßen	6	-3,1 (0,66)	5	-0,0 (0,27)	-3,1 [-4,5; -1,7] <0,0001	-2,610 [-4,217; -1,004]
<i>Analysepopulation: ITT-Population</i>						
Die Analysen basieren auf einem MMRM unter Verwendung des Sandwich-Schätzers zur Schätzung der Varianz-Kovarianz-Matrix. Die abhängige Variable war dabei die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. Jedes dieser Modelle enthielt feste Effekte für die Behandlungsgruppe, den Zeitpunkt sowie die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt. Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorlokalisierung und Region. Zudem wurde für den Ausgangswert des entsprechenden Endpunkts als Co-Faktor adjustiert.						
Ein Hedges' g < 0 stellt einen Vorteil von Vismeltnib dar.						
BPI: Brief Pain Inventory; LS: Least Squares; LSMD: Least Squared Mean Difference; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n ^c : Anzahl der analysierten Patienten in der Subgruppe; NRS: numerische Bewertungsskala (numeric rating scale); SE: Standardfehler (standard error)						

Tabelle 4-93: Subgruppenanalyse für die Veränderung der Skalenwerte der NRS für durchschnittliche Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase – Subgruppenmerkmal: Erkrankung an großen versus kleinen Gelenken

Subgruppe	Vimsetinib (N = 83)		Placebo (N = 40)		Vimsetinib versus Placebo	
	n'	Δ LS MW (SE)	n'	Δ LS MW (SE)	LSMD [95-%-KI] p-Wert	Hedges' g [95-%-KI]
Veränderung der Skalenwerte der NRS für durchschnittliche Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase –						
Subgruppenmerkmal: Erkrankung an großen versus kleinen Gelenken						
Interaktions-p-Wert: 0,0284						
Erkrankungen an großen Gelenken (Schulter, Ellbogen, Hüfte oder Knie)	69	-1,4 (0,16)	28	-0,6 (0,22)	-0,8 [-1,4; -0,3] 0,0033	-0,669 [-1,115; -0,222]
Erkrankung an kleinen Gelenken (andere Gelenke als Schulter, Ellbogen, Hüfte oder Knie)	14	-2,1 (0,40)	11	-0,2 (0,28)	-1,9 [-2,9; -0,9] 0,0002	-1,542 [-2,435; -0,648]
<i>Analysepopulation: ITT-Population</i>						
Die Analysen basieren auf einem MMRM unter Verwendung des Sandwich-Schätzers zur Schätzung der Varianz-Kovarianz-Matrix. Die abhängige Variable war dabei die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. Jedes dieser Modelle enthielt feste Effekte für die Behandlungsgruppe, den Zeitpunkt sowie die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt. Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorlokalisation und Region. Zudem wurde für den Ausgangswert des entsprechenden Endpunkts als Co-Faktor adjustiert.						
Ein Hedges' g < 0 stellt einen Vorteil von Vimsetinib dar.						
BPI: Brief Pain Inventory; LS: Least Squares; LSMD: Least Squared Mean Difference; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n': Anzahl der analysierten Patienten in der Subgruppe; NRS: numerische Bewertungsskala (numeric rating scale); SE: Standardfehler (standard error)						

Tabelle 4-94: Subgruppenanalyse für die Veränderung der Skalenwerte der NRS für durchschnittliche Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase – Subgruppenmerkmal: Erkrankung im Bereich des Knies

Subgruppe	Vimsetlinib (N = 83)		Placebo (N = 40)		Vimsetlinib versus Placebo	
	n'	Δ LS MW (SE)	n'	Δ LS MW (SE)	LSMD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Veränderung der Skalenwerte der NRS für durchschnittliche Schmerzen des BPI gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase –						
Subgruppenmerkmal: Erkrankung im Bereich des Knies						
Interaktions-p-Wert: 0,0034						
ja	56	-1,2 (0,17)	26	-0,6 (0,23)	-0,7 [-1,2; -0,1] 0,0227	-0,545 [-1,014; -0,075]
nein	27	-2,0 (0,27)	13	-0,2 (0,26)	-1,8 [-2,6; -1,1] <0,0001	-1,598 [-2,343; -0,853]
<i>Analysepopulation: ITT-Population</i>						
<i>Die Analysen basieren auf einem MMRM unter Verwendung des Sandwich-Schätzers zur Schätzung der Varianz-Kovarianz-Matrix. Die abhängige Variable war dabei die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. Jedes dieser Modelle enthielt feste Effekte für die Behandlungsgruppe, den Zeitpunkt sowie die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt. Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorlokalisation und Region. Zudem wurde für den Ausgangswert des entsprechenden Endpunkts als Co-Faktor adjustiert.</i>						
<i>Ein Hedges' g < 0 stellt einen Vorteil von Vimsetlinib dar.</i>						
BPI: Brief Pain Inventory; LS: Least Squares; LSMD: Least Squared Mean Difference; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n': Anzahl der analysierten Patienten in der Subgruppe; NRS: numerische Bewertungsskala (numeric rating scale); SE: Standardfehler (standard error)						

Darüber hinaus zeigt sich für das Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für durchschnittliche Schmerzen des BPI zu Woche 25 ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal „Standort in Europa“, unabhängig vom Einbezug des Gebrauchs narkotischer Analgetika (vgl. Tabelle 4-95). In der Subgruppe der Patienten, welche an einem Standort in Europa an der Studie MOTION teilgenommen haben, besteht analog zur Gesamtpopulation ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vimsetlinib. In der Subgruppe der Patienten, welche an einem Standort außerhalb Europas an der Studie teilgenommen haben, besteht hingegen kein signifikanter Unterschied. Dabei sind die Effektschätzer im Vergleich der beiden Subgruppen nicht gleichgerichtet und eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „Standort in Europa“ wird als grundsätzlich möglich angesehen. In diesem Kontext gilt es dennoch, die hohe Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse aufgrund des vorliegenden multiplen Testens zu berücksichtigen. Folglich kann die mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Standort in Europa“ nicht abschließend beurteilt werden.

Tabelle 4-95: Subgruppenanalyse für das Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für durchschnittliche Schmerzen des BPI zu Woche 25 – Subgruppenmerkmal: Standort in Europa

Subgruppe	Vimsetinib (N = 83)	Placebo (N = 40)	Vimsetinib versus Placebo		
	n/n' (%)	n/n' (%)	RR [95-%-KI] p-Wert	OR [95-%-KI] p-Wert	RD [95-%-KI]
Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für durchschnittliche Schmerzen des BPI zu Woche 25, ohne eine Zunahme des Gebrauchs narkotischer Analgetika um 30 % oder mehr –					
Subgruppenmerkmal: Standort in Europa					
Interaktions-p-Wert: 0,0101					
ja	31/57 (54,4)	6/32 (18,8)	2,901 [1,357; 6,199] 0,0060	5,167 [1,846; 14,463] 0,0018	0,356 [0,169; 0,543]
nein	11/26 (42,3)	5/8 (62,5)	0,677 [0,336; 1,363] 0,2744	0,440 [0,086; 2,244] 0,3233	-0,202 [-0,587; 0,184]
Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für durchschnittliche Schmerzen des BPI zu Woche 25, unabhängig vom Gebrauch narkotischer Analgetika –					
Subgruppenmerkmal: Standort in Europa					
Interaktions-p-Wert: 0,0101					
ja	31/57 (54,4)	6/32 (18,8)	2,901 [1,357; 6,199] 0,0060	5,167 [1,846; 14,463] 0,0018	0,356 [0,169; 0,543]
nein	11/26 (42,3)	5/8 (62,5)	0,677 [0,336; 1,363] 0,2744	0,440 [0,086; 2,244] 0,3233	-0,202 [-0,587; 0,184]
<i>Analysepopulation: ITT-Population</i>					
<i>Zur Schätzung des RR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes wurde eine log-binomiale Regression verwendet. Die Schätzung des OR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes erfolgte mittels logistischer Regression. Die RD und das entsprechende 95-prozentige Wald-KI wurden anhand eines zweiseitigen CMH-Tests geschätzt.</i>					
<i>Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorlokalisation und Region.</i>					
<i>Fehlende Werte nach Baseline wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.</i>					
<i>Ein RR und OR > 1 bzw. eine RD > 0 stellen einen Vorteil von Vimsetinib dar.</i>					
BPI: Brief Pain Inventory; CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n': Anzahl der analysierten Patienten in der Subgruppe; n: Anzahl der Patienten mit Ansprechen; NRS: numerische Bewertungsskala (numeric rating scale); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

4.3.1.3.2.1.1.2 Körperliche Funktionsfähigkeit gemessen mittels PROMIS-PF

Für die Veränderung des PROMIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase zeigen sich in der Studie MOTION signifikante Interaktionsterme für die Subgruppenmerkmale „Standort in den USA“ (vgl. Tabelle 4-96) und „vorherige Behandlung mit Imatinib/Nilotinib“ (vgl. Tabelle 4-97).

In Bezug auf das Merkmal „Standort in den USA“ zeigt sich für die Subgruppe der Patienten, die an einem Standort außerhalb der USA an der Studie teilgenommen haben, analog zur Gesamtpopulation ein signifikanter Vorteil für Vimsetinib. Die Subgruppe der Patienten, die an einem Standort in den USA an der Studie teilgenommen haben, besteht hingegen kein signifikanter Behandlungsunterschied. Dabei sind die Effektschätzer im Vergleich der beiden Subgruppen entgegengerichtet und eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „Standort in den USA“ wird als grundsätzlich möglich betrachtet. In diesem Zusammenhang ist jedoch die hohe Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse aufgrund des vorliegenden multiplen Testens zu beachten. Somit ist eine abschließende Bewertung einer möglichen Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Standort in den USA“ nicht möglich.

Hinsichtlich des Merkmals „vorherige Behandlung mit Imatinib/Nilotinib“ zeigt sich in beiden Subgruppen analog zur Gesamtpopulation ein signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Vimsetinib. Demgemäß wird von keiner Modifikation des Behandlungseffektes durch das genannte Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Tabelle 4-96: Subgruppenanalyse für die Veränderung des PROMIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase – Subgruppenmerkmal: Standort in den USA

Subgruppe	Vimsetinib (N = 83)		Placebo (N = 40)		Vimsetinib versus Placebo	
	n ^a	Δ LS MW (SE)	n ^a	Δ LS MW (SE)	LSMD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Veränderung des PROMIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase –						
Subgruppenmerkmal: Standort in den USA						
Interaktions-p-Wert: 0,0155						
ja	9	2,7 (0,98)	3	3,2 (0,97)	-0,5 [-3,1; 2,1] 0,7111	-0,246 [-1,548; 1,056]
nein	74	4,0 (0,50)	34	0,9 (0,63)	3,0 [1,5; 4,6] 0,0002	0,783 [0,366; 1,200]
<i>Analysepopulation: ITT-Population</i>						
<i>Die Analysen basieren auf einem MMRM unter Verwendung des Sandwich-Schätzers zur Schätzung der Varianz-Kovarianz-Matrix. Die abhängige Variable war dabei die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. Jedes dieser Modelle enthielt feste Effekte für die Behandlungsgruppe, den Zeitpunkt sowie die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt. Die Analysen erfolgten stratifiziert</i>						

Subgruppe	Vimsetinib (N = 83)		Placebo (N = 40)		Vimsetinib versus Placebo	
	n'	Δ LS MW (SE)	n'	Δ LS MW (SE)	LSMD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
<i>nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorlokalisation und Region. Zudem wurde für den Ausgangswert des entsprechenden Endpunkts als Co-Faktor adjustiert.</i>						
<i>Ein Hedges' g > 0 stellt einen Vorteil von Vimsetinib dar.</i>						
LS: Least Squares; LSMD: Least Squared Mean Difference; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n': Anzahl der analysierten Patienten in der Subgruppe; PROMIS-PF: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System – Physical Function; SE: Standardfehler (standard error)						

Tabelle 4-97: Subgruppenanalyse für die Veränderung des PROMIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase – Subgruppenmerkmal: Vorherige Behandlung mit Imatinib/Nilotinib

Subgruppe	Vimsetinib (N = 83)		Placebo (N = 40)		Vimsetinib versus Placebo	
	n'	Δ LS MW (SE)	n'	Δ LS MW (SE)	LSMD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Veränderung des PROMIS-PF- Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase –						
Subgruppenmerkmal: Vorherige Behandlung mit Imatinib/Nilotinib						
Interaktions-p-Wert: 0,0438						
ja	19	3,6 (0,92)	8	-1,1 (0,50)	4,7 [2,6; 6,9] <0,0001	1,801 [0,850; 2,752]
nein	64	3,9 (0,50)	29	1,7 (0,67)	2,2 [0,5; 3,8] 0,0108	0,576 [0,133; 1,020]
<i>Analysepopulation: ITT-Population</i>						
<i>Die Analysen basieren auf einem MMRM unter Verwendung des Sandwich-Schätzers zur Schätzung der Varianz-Kovarianz-Matrix. Die abhängige Variable war dabei die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. Jedes dieser Modelle enthielt feste Effekte für die Behandlungsgruppe, den Zeitpunkt sowie die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt. Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorlokalisation und Region. Zudem wurde für den Ausgangswert des entsprechenden Endpunkts als Co-Faktor adjustiert.</i>						
<i>Ein Hedges' g > 0 stellt einen Vorteil von Vimsetinib dar.</i>						
LS: Least Squares; LSMD: Least Squared Mean Difference; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n': Anzahl der analysierten Patienten in der Subgruppe; PROMIS-PF: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System – Physical Function; SE: Standardfehler (standard error)						

4.3.1.3.2.1.1.3 ROM

Bei der Betrachtung des ROM zeigt sich ein signifikanter Interaktionsterme für das Subgruppenmerkmal „Erkrankung an großen versus kleinen Gelenken“ für die Veränderung während der randomisierten Studienphase (vgl. Tabelle 4-98). Dabei liegt für die Subgruppe der Patienten mit der Erkrankung an kleinen Gelenken analog zur Gesamtpopulation ein signifikanter Vorteil für Vismeltnib vor. In der Subgruppe der Patienten mit Erkrankung an großen Gelenken ist der Behandlungsunterschied nicht signifikant, wobei die Effektschätzer dennoch in beiden Subgruppen gleichgerichtet sind. Folglich ist insgesamt betrachtet nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Erkrankung an großen versus kleinen Gelenken“ auszugehen.

Tabelle 4-98: Subgruppenanalyse für die Veränderung im aktiven ROM des betroffenen Gelenks im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase – Subgruppenmerkmal: Erkrankung an großen versus kleinen Gelenken

Subgruppe	Vismeltnib (N = 83)		Placebo (N = 40)		Vismeltnib versus Placebo	
	n ^c	Δ LS MW (SE)	n ^c	Δ LS MW (SE)	LSMD [95-%-KI] p-Wert	Hedges' g [95-%-KI]
Veränderung im aktiven ROM des betroffenen Gelenks im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase –						
Subgruppenmerkmal: Erkrankung an großen versus kleinen Gelenken						
Interaktions-p-Wert: 0,0306						
Erkrankungen an großen Gelenken (Schulter, Ellbogen, Hüfte oder Knie)	65	16,3 (2,69)	25	10,0 (5,32)	6,2 [-4,2; 16,7] 0,2407	0,276 [-0,184; 0,736]
Erkrankung an kleinen Gelenken (andere Gelenke als Schulter, Ellbogen, Hüfte oder Knie)	12	32,0 (12,64)	11	-9,0 (7,35)	40,9 [11,8; 70,0] 0,0062	1,157 [0,278; 2,035]
<i>Analysepopulation: ITT-Population</i>						
Die Analysen basieren auf einem MMRM unter Verwendung des Sandwich-Schätzers zur Schätzung der Varianz-Kovarianz-Matrix. Die abhängige Variable war dabei die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. Jedes dieser Modelle enthielt feste Effekte für die Behandlungsgruppe, den Zeitpunkt sowie die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt. Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorlokalisation und Region. Zudem wurde für den Ausgangswert des entsprechenden Endpunkts als Co-Faktor adjustiert.						
Ein Hedges' g > 0 stellt einen Vorteil von Vismeltnib dar.						
LS: Least Squares; LSMD: Least Squared Mean Difference; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n ^c : Anzahl der analysierten Patienten in der Subgruppe; ROM: Bewegungsumfang (range of motion); SE: Standardfehler (standard error)						

4.3.1.3.2.1.1.4 Steifigkeit gemessen mittels NRS für stärkste Steifigkeit

Für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25 zeigt sich in der Studie MOTION ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal „Standort in den USA“ (vgl. Tabelle 4-99). In der Subgruppe der Patienten, die an einem Standort außerhalb der USA an der Studie teilgenommen haben, liegt analog zur Gesamtpopulation ein signifikanter Vorteil für Vimsetinib vor. In der Subgruppe der Patienten, die an einem Standort in den USA an der Studie teilgenommen haben, liegt hingegen kein signifikanter Behandlungsunterschied vor. Dabei sind die Effektschätzer im Vergleich der beiden Subgruppen nicht gleichgerichtet und eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „Standort in den USA“ wird als grundsätzlich möglich betrachtet. In diesem Zusammenhang gilt es dennoch die hohe Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse aufgrund des vorliegenden multiplen Testens zu berücksichtigen. Somit kann die mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Standort in den USA“ nicht abschließend beurteilt werden.

Tabelle 4-99: Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25 – Subgruppenmerkmal: Standort in den USA

Subgruppe	Vimsetinib (N = 83)	Placebo (N = 40)	Vimsetinib versus Placebo		
	n/n' (%)	n/n' (%)	RR [95-%-KI] p-Wert	OR [95-%-KI] p-Wert	RD [95-%-KI]
Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Skalenwertes der NRS für stärkste Steifigkeit um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25 –					
Subgruppenmerkmal: Standort in den USA					
Interaktions-p-Wert: 0,0145					
ja	1/9 (11,1)	2/4 (50,0)	0,222 [0,027; 1,800] 0,1587	0,125 [0,007; 2,176] 0,1537	-0,389 [-0,920; 0,142]
nein	31/74 (41,9)	4/36 (11,1)	3,770 [1,441; 9,868] 0,0069	5,767 [1,849; 17,987] 0,0025	0,308 [0,156; 0,460]
<i>Analysepopulation: ITT-Population</i>					
<i>Zur Schätzung des RR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes wurde eine log-binomiale Regression verwendet. Die Schätzung des OR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes erfolgte mittels logistischer Regression. Die RD und das entsprechende 95-prozentige Wald-KI wurden anhand eines zweiseitigen CMH-Tests geschätzt.</i>					
<i>Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorlokalisation und Region.</i>					
<i>Fehlende Werte nach Baseline wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.</i>					
<i>Ein RR und OR > 1 bzw. eine RD > 0 stellen einen Vorteil von Vimsetinib dar.</i>					
<small>CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten mit Ansprechen; n': Anzahl der analysierten Patienten in der Subgruppe; NRS: numerische Bewertungsskala (numeric rating scale); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</small>					

4.3.1.3.2.1.1.5 Schweregrad der Erkrankung gemessen mittels PGIS

Bei der Betrachtung der Veränderung des PGIS-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase zeigen sich sowohl für die Domäne PGIS-ROM als auch die Domäne PGIS-PF signifikante Interaktionsterme für das Subgruppenmerkmal „Standort in den USA“ (vgl. Tabelle 4-100 und Tabelle 4-101). Dabei besteht in beiden Fällen für die Subgruppe der Patienten, die an einem Standort außerhalb der USA an der Studie teilgenommen haben, analog zur Gesamtpopulation ein signifikanter Vorteil für Vimsetinib. Für die jeweilige Subgruppe der Patienten, die an einem Standort in den USA an der Studie teilgenommen haben, besteht kein signifikanter Behandlungsunterschied, wobei die Effektschätzer im Vergleich der beiden Subgruppen nicht gleichgerichtet sind. Somit wird eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „Standort in den USA“ als grundsätzlich möglich angesehen. In diesem Zusammenhang ist jedoch die bestehende Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse aufgrund des vorliegenden multiplen Testens zu berücksichtigen, sodass keine abschließende Bewertung vorgenommen werden kann.

Tabelle 4-100: Subgruppenanalyse für die Veränderung des PGIS-ROM-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase – Subgruppenmerkmal: Standort in den USA

Subgruppe	Vimsetinib (N = 83)		Placebo (N = 40)		Vimsetinib versus Placebo	
	n'	Δ LS MW (SE)	n'	Δ LS MW (SE)	LSMD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Veränderung des PGIS-ROM-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase –						
Subgruppenmerkmal: Standort in den USA						
Interaktions-p-Wert: 0,0234						
ja	9	-0,7 (0,14)	3	-1,1 (0,26)	0,4 [-0,2; 0,9] 0,2246	0,809 [-0,529; 2,146]
nein	74	-0,6 (0,08)	33	-0,2 (0,09)	-0,4 [-0,6; -0,1] 0,0029	-0,634 [-1,050; -0,218]
<i>Analysepopulation: ITT-Population</i>						
<i>Die Analysen basieren auf einem MMRM unter Verwendung des Sandwich-Schätzers zur Schätzung der Varianz-Kovarianz-Matrix. Die abhängige Variable war dabei die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. Jedes dieser Modelle enthielt feste Effekte für die Behandlungsgruppe, den Zeitpunkt sowie die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt. Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorlokalisation und Region. Zudem wurde für den Ausgangswert des entsprechenden Endpunkts als Co-Faktor adjustiert.</i>						
<i>Ein Hedges' g < 0 stellt einen Vorteil von Vimsetinib dar.</i>						
LS: Least Squares; LSMD: Least Squared Mean Difference; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n': Anzahl der analysierten Patienten in der Subgruppe; PGIS: Patient Global Impression of Severity; ROM: Bewegungsumfang (range of motion); SE: Standardfehler (standard error)						

Tabelle 4-101: Subgruppenanalyse für die Veränderung des PGIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase – Subgruppenmerkmal: Standort in den USA

Subgruppe	Vimsetinib (N = 83)		Placebo (N = 40)		Vimsetinib versus Placebo	
	n'	Δ LS MW (SE)	n'	Δ LS MW (SE)	LSMD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Veränderung des PGIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase –						
Subgruppenmerkmal: Standort in den USA						
Interaktions-p-Wert: 0,0065						
ja	9	-0,7 (0,20)	3	-1,2 (0,20)	0,5 [-0,1; 1,0] 0,1014	1,094 [-0,276; 2,463]
nein	74	-0,6 (0,07)	34	-0,2 (0,10)	-0,4 [-0,6; -0,1] 0,0052	-0,587 [-0,998; -0,176]
<i>Analysepopulation: ITT-Population</i>						
<i>Die Analysen basieren auf einem MMRM unter Verwendung des Sandwich-Schätzers zur Schätzung der Varianz-Kovarianz-Matrix. Die abhängige Variable war dabei die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. Jedes dieser Modelle enthielt feste Effekte für die Behandlungsgruppe, den Zeitpunkt sowie die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt. Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorlokalisation und Region. Zudem wurde für den Ausgangswert des entsprechenden Endpunkts als Co-Faktor adjustiert.</i>						
<i>Ein Hedges' g < 0 stellt einen Vorteil von Vimsetinib dar.</i>						
LS: Least Squares; LSMD: Least Squared Mean Difference; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n': Anzahl der analysierten Patienten in der Subgruppe; PF: körperliche Funktionsfähigkeit (physical function); PGIS: Patient Global Impression of Severity; SE: Standardfehler (standard error)						

In Bezug auf die Veränderung des PGIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase liegt zudem ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal „Lage des Tumors“ vor (vgl. Tabelle 4-102). Für die Patienten in der Subgruppe „alle anderen Gliedmaßen“ besteht dabei analog zur Gesamtpopulation ein signifikanter Vorteil für Vimsetinib. Hingegen existiert für die Patienten in der Subgruppe „untere Gliedmaßen“ kein signifikanter Behandlungsunterschied. Dabei sind die Effektschätzer jedoch in beiden Subgruppen gleichgerichtet, sodass insgesamt von keiner Modifikation des Behandlungseffektes durch das genannte Subgruppenmerkmal ausgegangen wird.

Tabelle 4-102: Subgruppenanalyse für die Veränderung des PGIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase – Subgruppenmerkmal: Lage des Tumors

Subgruppe	Vimsetinib (N = 83)		Placebo (N = 40)		Vimsetinib versus Placebo	
	n ^c	Δ LS MW (SE)	n ^c	Δ LS MW (SE)	LSMD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Veränderung des PGIS-PF-Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase –						
Subgruppenmerkmal: Lage des Tumors						
Interaktions-p-Wert: 0,0347						
untere Gliedmaßen	77	-0,5 (0,08)	32	-0,3 (0,10)	-0,2 [-0,5; 0,0] 0,1048	-0,342 [-0,754; 0,070]
alle anderen Gliedmaßen	6	-1,0 (0,16)	5	0,0 (0,36)	-1,1 [-1,9; -0,3] 0,0068	-1,657 [-3,024; -0,289]
<i>Analysepopulation: ITT-Population</i>						
<i>Die Analysen basieren auf einem MMRM unter Verwendung des Sandwich-Schätzers zur Schätzung der Varianz-Kovarianz-Matrix. Die abhängige Variable war dabei die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. Jedes dieser Modelle enthielt feste Effekte für die Behandlungsgruppe, den Zeitpunkt sowie die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt. Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorlokalisierung und Region. Zudem wurde für den Ausgangswert des entsprechenden Endpunkts als Co-Faktor adjustiert.</i>						
<i>Ein Hedges' g < 0 stellt einen Vorteil von Vimsetinib dar.</i>						
LS: Least Squares; LSMD: Least Squared Mean Difference; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n ^c : Anzahl der analysierten Patienten in der Subgruppe; PF: körperliche Funktionsfähigkeit (physical function); PGIS: Patient Global Impression of Severity; SE: Standardfehler (standard error)						

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

Im Hinblick die Veränderung des Skalenwertes der EQ-5D-5L VAS gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase zeigt sich ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal „Erkrankung an großen versus kleinen Gelenken“ (vgl. Tabelle 4-103). Dabei liegt für die Subgruppe der Patienten mit Erkrankung an kleinen Gelenken analog zur Gesamtpopulation ein signifikanter Vorteil für Vimsetinib vor. Zwar besteht in der Subgruppe der Patienten mit Erkrankung an großen Gelenken kein signifikanter Behandlungsunterschied, doch sind die Effektschätzer in beiden Subgruppen gleichgerichtet. Infolgedessen wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Erkrankung an großen versus kleinen Gelenken“ ausgegangen.

Tabelle 4-103: Subgruppenanalyse für die Veränderung des Skalenwertes der EQ-5D-5L VAS gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase – Subgruppenmerkmal: Erkrankung an großen versus kleinen Gelenken

Subgruppe	Vimsetinib (N = 83)		Placebo (N = 40)		Vimsetinib versus Placebo	
	n'	Δ LS MW (SE)	n'	Δ LS MW (SE)	LSMD [95-%-KI] p-Wert	Hedges' g [95-%-KI]
Subgruppenanalyse für die Veränderung des Skalenwertes der EQ-5D-5L VAS gegenüber dem Ausgangswert während der randomisierten Studienphase –						
Subgruppenmerkmal: Erkrankung an großen versus kleinen Gelenken						
Interaktions-p-Wert: 0,0497						
Erkrankungen an großen Gelenken (Schulter, Ellbogen, Hüfte oder Knie)	69	8,6 (1,45)	25	4,4 (1,85)	4,2 [-0,4; 8,8] 0,0741	0,418 [-0,040; 0,876]
Erkrankung an kleinen Gelenken (andere Gelenke als Schulter, Ellbogen, Hüfte oder Knie)	14	15,2 (2,83)	11	0,6 (3,79)	14,7 [5,2; 24,1] 0,0027	1,229 [0,374; 2,085]
<i>Analysepopulation: ITT-Population</i>						
<i>Die Analysen basieren auf einem MMRM unter Verwendung des Sandwich-Schätzers zur Schätzung der Varianz-Kovarianz-Matrix. Die abhängige Variable war dabei die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. Jedes dieser Modelle enthielt feste Effekte für die Behandlungsgruppe, den Zeitpunkt sowie die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt. Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorlokalisation und Region. Zudem wurde für den Ausgangswert des entsprechenden Endpunkts als Co-Faktor adjustiert.</i>						
<i>Ein Hedges' g > 0 stellt einen Vorteil von Vimsetinib dar.</i>						
EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension Five-Level; LS: Least Squares; LSMD: Least Squared Mean Difference; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n': Anzahl der analysierten Patienten in der Subgruppe; SE: Standardfehler (standard error); VAS: visuelle Analogskala						

4.3.1.3.2.1.2 Sicherheit

4.3.1.3.2.1.2.1 Gesamtrate der schweren UEs

Im Hinblick auf die Gesamtrate der schweren UE zeigt sich in der Studie MOTION ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal „vorherige Behandlung mit Imatinib/Nilotinib“ (vgl. Tabelle 4-104). Dabei besteht in der Subgruppe der nicht mit Imatinib bzw. Nilotinib vorbehandelten Patienten analog zur Gesamtpopulation ein signifikanter Nachteil für Vimsetinib, während für die Imatinib/Nilotinib vorbehandelten Patienten kein signifikanter Behandlungsunterschied vorliegt. Im Vergleich der beiden Subgruppen sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet und eine Effektmodifikation durch das genannte Subgruppenmerkmal wird als grundsätzlich möglich betrachtet. In diesem Zusammenhang ist jedoch die hohe Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse aufgrund des vorliegenden multiplen Testens zu berücksichtigen. Somit kann die mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „vorherige Behandlung mit Imatinib/Nilotinib“ nicht abschließend beurteilt werden.

Tabelle 4-104: Subgruppenanalyse für die Gesamtrate der schweren UEs während der randomisierten Studienphase – Subgruppenmerkmal: Vorherige Behandlung mit Imatinib/Nilotinib

Subgruppe	Vimsetinib (N = 83)	Placebo (N = 40)	Vimsetinib versus Placebo		
	n/n' (%)	n/n' (%)	RR [95-%-KI] p-Wert	OR [95-%-KI] p-Wert	RD [95-%-KI]
Gesamtrate der schweren UEs während der randomisierten Studienphase –					
Subgruppenmerkmal: Vorherige Behandlung mit Imatinib/Nilotinib					
Interaktions-p-Wert: 0,0092					
ja	5/19 (26,3)	3/9 (33,3)	0,789 [0,240; 2,599] 0,6974	0,714 [0,128; 3,995] 0,7017	-0,070 [-0,436; 0,296]
nein	26/64 (40,6)	1/30 (3,3)	12,187 [1,735; 85,632) 0,0119	19,842 [2,542; 154,894) 0,0044	0,373 [0,237; 0,509]
<i>Analysepopulation: ITT-Population</i>					
Zur Schätzung des RR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes wurde eine log-binomiale Regression verwendet. Die Schätzung des OR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes erfolgte mittels logistischer Regression. Die RD und das entsprechende 95-prozentige Wald-KI wurden anhand eines zweiseitigen CMH-Tests geschätzt.					
Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorlokalisation und Region.					
Fehlende Werte nach Baseline wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.					
Ein RR und OR < 1 bzw. eine RD < 0 stellen einen Vorteil von Vimsetinib dar.					
CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten mit Ansprechen; n': Anzahl der analysierten Patienten in der Subgruppe; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko, UE: unerwünschtes Ereignis					

4.3.1.3.2.1.2.2 UE auf Ebene von SOC und PT

Für UE auf Ebene der SOC und PT zeigt sich zum einen für die SOC „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal „vorherige Behandlung mit Imatinib/Nilotinib“ (vgl. Tabelle 4-105). Die Subgruppe der nicht mit Imatinib bzw. Nilotinib vorbehandelten Patienten weist dabei analog zur Gesamtpopulation einen signifikanten Nachteil für Vimsetinib auf. Gleichzeitig zeigt sich für die Subgruppe der entsprechend vorbehandelten Patienten kein signifikanter Behandlungsunterschied, wobei die Effektschätzer in beiden Gruppen entgegengerichtet sind.

Zum anderen zeigt sich für das PT „Gesichtsödem“ innerhalb der SOC „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal „Lage des Tumors“ (vgl. Tabelle 4-106). Für die Patienten der Subgruppe „untere Gliedmaßen“ besteht analog zur Gesamtpopulation ein signifikanter Nachteil für Vimsetinib. Hingegen zeigt sich für die Patienten der Subgruppe „alle anderen Gliedmaßen“ kein signifikanter Behandlungsunterschied, wobei die Effektschätzer in beiden Gruppen erneut entgegengesetzt sind.

Somit kann zwar eine jeweilige Effektmodifikation nicht ausgeschlossen werden, jedoch liegt kein systematisches Auftreten bestimmter signifikanter Interaktionen vor. Folglich wird von zufälligen Ergebnissen als Resultat des multiplen Testens und somit von keiner Modifikation des Behandlungseffektes durch bestimmte Subgruppenmerkmale ausgegangen.

Tabelle 4-105: Subgruppenanalyse für die Gesamtrate der UEs auf Ebene der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ während der randomisierten Studienphase – Subgruppenmerkmal: Vorherige Behandlung mit Imatinib/Nilotinib

Subgruppe	Vimseltinib (N = 83)	Placebo (N = 40)	Vimseltinib versus Placebo		
	n/n' (%)	n/n' (%)	RR [95-%-KI] p-Wert	OR [95-%-KI] p-Wert	RD [95-%-KI]
UEs auf Ebene der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“¹ – Subgruppenmerkmal: Vorherige Behandlung mit Imatinib/Nilotinib					
Interaktions-p-Wert: 0,0093					
ja	12/19 (63,2)	7/9 (77,8)	0,812 [0,498; 1,325] 0,4047	0,490 [0,079; 3,045] 0,4439	-0,146 [-0,494; 0,201]
nein	52/64 (81,3)	11/30 (36,7)	2,216 [1,365; 3,598] 0,0013	7,485 [2,831; 19,790] <0,0001	0,446 [0,249; 0,643]
<i>Analysepopulation: ITT-Population</i>					
<i>Zur Schätzung des RR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes wurde eine log-binomiale Regression verwendet. Die Schätzung des OR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes erfolgte mittels logistischer Regression. Die RD und das entsprechende 95-prozentige Wald-KI wurden anhand eines zweiseitigen CMH-Tests geschätzt.</i>					
<i>Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorlokalisation und Region.</i>					
<i>Fehlende Werte nach Baseline wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.</i>					
<i>Ein RR und OR < 1 bzw. eine RD < 0 stellen einen Vorteil von Vimseltinib dar.</i>					
1) Gesamtrate während der randomisierten Studienphase					
CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten mit Ansprechen; n': Anzahl der analysierten Patienten in der Subgruppe; SOC: System Organ Class nach MedDRA; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 4-106: Subgruppenanalyse für die Gesamtrate der UEs auf Ebene des PT „Gesichtsödem“ während der randomisierten Studienphase – Subgruppenmerkmal: Lage des Tumors

Subgruppe	Vimsetinib (N = 83)	Placebo (N = 40)	Vimsetinib versus Placebo		
	n/n' (%)	n/n' (%)	RR [95-%-KI] p-Wert	OR [95-%-KI] p-Wert	RD [95-%-KI]
UEs auf Ebene des PT „Gesichtsödem“¹ – Subgruppenmerkmal: Lage des Tumors					
Interaktions-p-Wert: 0,0361					
untere Gliedmaßen	24/77 (31,2)	1/34 (2,9)	10,597 [1,494; 75,178] 0,0182	14,943 [1,929; 115,737] 0,0096	0,282 [0,164; 0,400]
alle anderen Gliedmaßen	2/6 (33,3)	2/5 (40,0)	0,833 [0,175; 3,965] 0,8188	0,750 [0,064; 8,834] 0,8192	-0,067 [-0,638; 0,505]
<i>Analysepopulation: ITT-Population</i>					
Zur Schätzung des RR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes wurde eine log-binomiale Regression verwendet. Die Schätzung des OR, des entsprechenden 95-prozentigen Wald-KI und des p-Wertes erfolgte mittels logistischer Regression. Die RD und das entsprechende 95-prozentige Wald-KI wurden anhand eines zweiseitigen CMH-Tests geschätzt.					
Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Tumorlokalisation und Region.					
Fehlende Werte nach Baseline wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.					
Ein RR und OR < 1 bzw. eine RD < 0 stellen einen Vorteil von Vimsetinib dar.					
1) Gesamtrate während der randomisierten Studienphase					
CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der analysierten Population; n: Anzahl der Patienten mit Ansprechen; n': Anzahl der analysierten Patienten in der Subgruppe; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis					

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Für die Nutzenbewertung wurde die Studie MOTION berücksichtigt. Dabei wurden folgende Quellen herangezogen:

- Studienbericht [43]
- Publikationen [35-37]
- Studienregistereinträge [38-42]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-107: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-108: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichstherapie 1>	<Vergleichstherapie 2>	<Vergleichstherapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
	Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

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

Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktgeber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

Tabelle 4-111: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	
	Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

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

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-112: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-113: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-114: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
	Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-115: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verbindung Endpunktgeber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
	Nicht zutreffend.			

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-116: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-117: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Das Ziel dieser Nutzenbewertung ist die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vimsetinib im Anwendungsgebiet „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“.

Die im Dezember 2019 erteilte Orphan Designation für Vimsetinib im oben genannten Anwendungsgebiet (EU/3/19/2227) wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch das COMP am 25.07.2025 bestätigt [2]. Der Zusatznutzen von Vimsetinib gilt somit bereits durch die erfolgreiche Zulassung als belegt [46]. Infolgedessen müssen in der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V keine Nachweise über einen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen gegenüber der zVT erbracht werden. Allein das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Patientenpopulation, für die ein therapeutischer Zusatznutzen besteht, zu belegen [3, 4].

Evidenzstufe und Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die pivotale Phase-III-Studie MOTION herangezogen. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken sowie durch eine systematische bibliografische Literaturrecherche sichergestellt.

Die Studie MOTION verfügt über einen randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Behandlungszeitraum von 24 Wochen und einen darauffolgenden einarmigen offenen Behandlungszeitraum bis zur Woche 49. Nach Woche 49 wird die Behandlung in einer Extensionsphase fortgesetzt. Dabei werden die Patienten so lange behandelt, bis diese eine progrediente Erkrankung entwickeln, sich eine nicht tolerable Toxizität einstellt oder die Einverständniserklärung zurückgezogen wird.

Gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV entspricht die Studie MOTION der Evidenzstufe Ib [6].

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist dabei insgesamt niedrig, da es sich bei der Studie MOTION um eine randomisierte Studie mit adäquater Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie verdeckter Gruppeneinteilung handelt. Während der randomisierten Studienphase besteht eine Verblindung von Patienten und behandelnden Personen. Zudem finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung oder sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Patientenpopulation

Die in die Studie MOTION eingeschlossene Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit symptomatischen TGCT, bei denen chirurgische Optionen ausgeschöpft sind oder zu einer inakzeptablen Morbidität oder Behinderung führen würden und entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Vimsetinib. Die Studienergebnisse können dabei aufgrund der vergleichbareren Patientencharakteristika auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden. Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vimsetinib wird die gesamte Studienpopulation herangezogen.

Intervention und Vergleichstherapie

Die randomisierte Phase der Studie MOTION zeigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Vimsetinib (+ BSC) gegenüber Placebo (+ BSC). Im Rahmen der anschließenden einarmigen Studienphase erfolgt eine zusätzliche Betrachtung der längerfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Vimsetinib (+ BSC).

Vimsetinib wurde entsprechend den Angaben der gültigen Fachinformation 2 x wöchentlich je 30 mg als orale Kapsel verabreicht [1]. Analog dazu wurden während der randomisierten Studienphase optisch identische Placebo-Kapseln in verblindeter Form verabreicht.

Zudem erfolgte während der Studie eine adäquate Umsetzung von BSC. Alle Begleiterkrankungen wurden vom Prüfarzt gemäß den aktuellen medizinischen Standards behandelt. Darüber hinaus erhielten die Studienteilnehmer Medikamente, wie beispielsweise Analgetika und Entzündungshemmer, zur Linderung von Symptomen. Somit wurde den Studienteilnehmern die bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen sowie zur daraus resultierenden Verbesserung der Lebensqualität bereitgestellt.

BSC wurde vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 8 AM-NutzenV (Vorgangsnummer: 2024-B-015) als zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet festgelegt [5]. Folglich bietet die Studie MOTION vergleichende Daten von Vimsetinib und der vom G-BA festgelegten zVT.

Endpunkte

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Vimsetinib wurden Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit berücksichtigt. Die Erhebungs-, Mess- und Bewertungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind dabei als valide und patientenrelevant einzustufen (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).

Die jeweiligen Verzerrungspotenziale wurden in Abschnitt 4.3.1.3 differenziert auf Ebene der einzelnen Endpunkte diskutiert. Bezogen auf die randomisierte Studienphase, welche für die formale Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen wird, wurde das Verzerrungspotenzial für alle dargestellten Endpunkte als niedrig eingestuft. Somit liegt hierbei

für alle dargestellten Endpunkte eine hohe qualitative Ergebnissicherheit vor. Somit ergibt sich für alle Endpunkte mit statistisch signifikantem Unterschied die Aussagesicherheit „Hinweis“.

Fazit

Aufgrund der hohen Evidenzstufe der Studie MOTION sowie der Validität und hohen qualitativen Ergebnissicherheit der erhobenen Endpunkte haben die erbrachten Nachweise zur Qualifizierung des Zusatznutzens von Vimseltinib eine hohe Validität und Aussagekraft. In der Gesamtschau ist die Aussagekraft der dargestellten Nachweise somit als **Hinweis** einzustufen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

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

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

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

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

Aufgrund des Orphan-Drug-Status gelten der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Vimseltinib im genannten Anwendungsgebiet bereits durch die Zulassung als belegt. Infolgedessen wird im vorliegenden Abschnitt ausschließlich das Ausmaß des Zusatznutzens von Vimseltinib bewertet.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vimseltinib stützt sich auf die in Abschnitt 4.3.1 dargestellten Ergebnisse der Studie MOTION. Dabei werden die Ergebnisse der randomisierten Studienphase für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen, in welcher ein Vergleich von Vimseltinib (+ BSC) versus Placebo (+ BSC) erfolgt. BSC wurde vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 8 AM-NutzenV (Vorgangsnummer: 2024-B-015) als zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet festgelegt [5]. Folglich bietet die Studie MOTION vergleichende Daten von Vimseltinib und der vom G-BA festgelegten zVT.

Die Ergebnisse der randomisierten Studienphase sind im Folgenden in Tabelle 4-118 dargestellt.

Für die weiterführende Bewertung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Vimseltinib über die randomisierte Studienphase hinaus werden außerdem die Ergebnisse der anschließenden einarmigen Studienphase unterstützend herangezogen.

Entsprechend den Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 sind die Ergebnisse der Studie MOTION auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Tabelle 4-118: 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			

Endpunkt	Effektschätzer p-Wert	
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
	PGIS-Domäne: PF (PGIS-PF)	RR [95-%-KI]: 2,100 [1,086; 4,060] p = 0,0275
Veränderung des Gesundheitszustandes gemessen mittels PGIC		
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
Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D-5L VAS		
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	
Tumoransprechen (ergänzende Darstellung)		
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

Endpunkt		Effektschätzer p-Wert
	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
	gemäß TVS (Beurteilung durch IRR)	RR [95-%-KI]: 51,250 [3,244; 809,604] p = 0,0052
DOR	gemäß RECIST v1.1 (Beurteilung durch Prüfarzt)	N/A
	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

Endpunkt	Effektschätzer p-Wert
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

Ergebnisse der Nutzenkategorie Mortalität

Da es sich bei einem TGCT um eine nicht tödliche 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 PT „Sturz“ innerhalb der 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 BPI
- Körperliche Funktionsfähigkeit gemessen mittels PROMIS-PF
- ROM
- Steifigkeit gemessen mittels NRS für stärkste Steifigkeit
- Schweregrad der Erkrankung gemessen mittels PGIS
- Veränderung des Gesundheitszustandes gemessen mittels PGIC
- Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D-5L VAS
- 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 Vimsetinib (+ 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 [8-10]. 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 [9, 11, 12]. 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 [13]. 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 [11, 13-15]. 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 [13]. Folglich stellt die Reduktion der Schmerzintensität eines der wichtigsten Therapieziele bei der Behandlung von TGCT dar [16].

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 Vimseltinib** (vgl. Tabelle 4-118 sowie Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1).

Ebenfalls konnte anhand der ergänzend dargestellten Langzeit-Daten der anschließenden einarmigen Studienphase eine stabile und nachhaltige Schmerzreduktion bestätigt werden (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1).

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 beispielsweise 73,9 % der Patienten von Einschränkungen bei Haushaltsaufgaben, 77,1 % von einer eingeschränkten Fähigkeit zum Treppensteigen und 63,3 % von Schwierigkeiten beim Gehen [13]. Da TGCT überwiegend eine junge und arbeitende Population 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 [9, 13]. Somit stellt die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit eines der zentralen Ziele der Behandlung von TGCT dar [10, 17]. 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 Vimsetinib. In der Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert ergibt sich ein **signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vimsetinib** (vgl. Tabelle 4-118 sowie Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2). 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 (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2).

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**.

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 [9]. 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 [9, 11, 12, 18]. 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 [19, 20]. 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 [9, 13]. 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 [21]. Dabei wurde der aktive ROM bestimmt, welcher die alltägliche Funktionsfähigkeit des Gelenks widerspiegelt. In der randomisierten Studienphase zeigten sich sowohl bei der Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert als auch bei der Responderanalyse **signifikante Behandlungsvorteile für Vimsetinib** (vgl. Tabelle 4-118 sowie Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3).

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 (vgl. Abbildung 4-1).

Des Weiteren liefern die ergänzend dargestellten Langzeit-Daten der anschließenden einarmigen Studienphase starke Hinweise auf eine langfristig anhaltende Verbesserung des ROM (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3).

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 [8, 22, 23]. Die Steifigkeit tritt häufig zusammen mit Schmerzen und einer eingeschränkten Beweglichkeit auf und ist ein zentrales Merkmal der Erkrankung [13, 22, 23]. 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 [8, 13, 24]. Mit einem medianen Diagnosealter der Erkrankung zwischen 33 und 47 Jahren trifft die Gelenksteife die Patienten in ihren aktivsten Lebensjahren und wirkt sich dabei besonders gravierend aus [9, 11, 12]. 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 [9, 13, 14]. 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 „schwerwiegender (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 4-118 sowie Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4).

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 (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4).

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 4-118). 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 4-118 sowie Abschnitt 4.3.1.3.1.2.5).

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 (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.2.5).

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 Vimseltinib** nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 4-118 sowie Abschnitt 4.3.1.3.1.2.6).

Ergänzend belegen die Langzeit-Daten aus der anschließenden einarmigen Studienphase zum PGIC die fortdauernde Wirksamkeit von Vimseltinib hinsichtlich der deutlichen und spürbaren Verbesserung des Gesundheitszustandes (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.2.6).

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 Vimseltinib** (vgl. Tabelle 4-118 sowie Abschnitt 4.3.1.3.1.2.7).

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 (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.2.7).

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 partiellellem 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 [10]. 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 4-118 sowie Abschnitt 4.3.1.3.1.2.8).

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 (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.2.8).

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 (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.2.8).

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, vom Sponsor benannte 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 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 4-118 und Abschnitt 4.3.1.3.1.3). 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 Abschnitt 4.3.1.3.1.3.4 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 (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.3). 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.

Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen liefern keine eindeutigen Hinweise auf die Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppenmerkmale Geschlecht, Alter, Standort in den USA bzw. Europa, Subtyp der Erkrankung, Lage des Tumors, Erkrankung an großen versus kleinen Gelenken, Erkrankung im Bereich des Knies, frühere Operationen und vorherige Behandlung mit Imatinib/Nilotinib. Folglich gelten die Aussagen zum Zusatznutzen von Vimsetinib für alle Patienten im Anwendungsgebiet, unabhängig von den oben genannten Merkmalen.

Gesamtbetrachtung zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Vimsetinib

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 [1]. Als potenter und selektiver Switch-Control-Kinase-Inhibitor des 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 Vimsetinib nachgewiesen werden. Die Langzeit-Daten der anschließenden einarmigen Studienphase bestätigen nicht nur die langfristig stabile Wirksamkeit von Vimsetinib 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 Vimsetinib plausibel und erwartbar ist, zeigt sich lediglich in der Gesamtrate der schweren UEs ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Vimsetinib. 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 Vimsetinib wie in der Nutzenkategorie Sicherheit beschrieben als ausgeglichen eingestuft**.

In der Gesamtschau verringert die Behandlung mit Vimsetinib 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 Vimsetinib gut verträglich und weist insgesamt ein ausgeglichenes Sicherheitsprofil auf. Folglich ergibt sich in der Gesamtschau für das vorliegende Anwendungsgebiet von Vimsetinib eine bisher nicht erreichte deutliche

Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

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

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-119: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
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.	Beträchtlich (Wahrscheinlichkeit: Hinweis)

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein,

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

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

die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁰) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²¹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

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

1. Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V. (2025): ROMVIMZA 14 mg/ -20 mg/-30 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: September 2025 [Zugriff: September 2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2025): Orphan Maintenance Assessment Report - ROMVIMZA (vimseltinib) Treatment of tenosynovial giant cell tumors EU/3/19/2227. [Zugriff: 26.09.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/romvimza-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. [Zugriff: 29.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3830/VerfO_2024-10-17_iK_2025-05-29.pdf.
4. Bundesministerium der Justiz (2024): Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). [Zugriff: 10.12.2024]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sbg_5/BJNR024820988.html#BJNR024820988BJNG000100328.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2024-B-015 – Vimseltinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit tenosynovialen Riesenzelltumoren, die für eine Operation nicht geeignet sind [VERTRAULICH].
6. Bundesministerium der Justiz (BMJ) (2010): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 03.03.2025]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. [Zugriff: 12.01.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
8. Gelhorn HL, Ye X, Speck RM, Tong S, Healey JH, Bukata SV, et al. (2019): The measurement of physical functioning among patients with Tenosynovial Giant Cell Tumor (TGCT) using the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS). J Patient Rep Outcomes; 3(1):6.
9. Mastboom MJ, Planje R, van de Sande MA (2018): The Patient Perspective on the Impact of Tenosynovial Giant Cell Tumors on Daily Living: Crowdsourcing Study on Physical Function and Quality of Life. Interact J Med Res; 7(1):e4.
10. Stacchiotti S, Durr HR, Schaefer IM, Woertler K, Haas R, Trama A, et al. (2023): Best clinical management of tenosynovial giant cell tumour (TGCT): A consensus paper from the community of experts. Cancer Treat Rev; 112:102491.
11. Bernthal NM, Spierenburg G, Healey JH, Palmerini E, Bauer S, TOPP Study Group, et al. (2021): The diffuse-type tenosynovial giant cell tumor (dt-TGCT) patient journey: a prospective multicenter study. Orphanet J Rare Dis; 16(1):191.
12. Ehrenstein V, Andersen SL, Qazi I, Sankar N, Pedersen AB, Sikorski R, et al. (2017): Tenosynovial Giant Cell Tumor: Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and

- Recurrence. A Registry-based Cohort Study in Denmark. *J Rheumatol*; 44(10):1476–83.
13. Stern S, McKenzie PF, Berenthal N, O'Neill S, Palmerini E, Randall RL, et al. (2025): Localized and diffuse tenosynovial giant cell tumor: real-world results from a patient observational registry. *Future Oncol*; 21(12):1501–10.
14. Lin F, Ionescu-Ittu R, Pivneva I, Wynant W, Shi S, Wu EQ, et al. (2021): The Economic Burden of Tenosynovial Giant Cell Tumors Among Employed Workforce in the United States. *J Occup Environ Med*; 63(4):e197–e202.
15. Lopez-Bastida J, Aranda-Reneo I, Rodriguez-Sanchez B, Pena-Longobardo LM, Ye X, Laeis P, et al. (2021): Economic burden and health-related quality of life in tenosynovial giant-cell tumour patients in Europe: an observational disease registry. *Orphanet J Rare Dis*; 16(1):294.
16. Stern S, Hall A, Bauer S, Stacchiotti S, Baldi GG, Rothschild S, et al. (2023): Best Clinical Management of Tenosynovial Giant Cell Tumour (TGCT): A Consensus Paper from the Community of Experts. [Zugriff: 07.07.2025]. URL: <https://www.tgctsupport.org/uploads/1/3/5/7/135702737/tgct-2023-patient-consensus-paper.pdf>.
17. Palmerini E, Trent JC, Hornicek FJ, Jr. (2025): Medical Management of Tenosynovial Giant Cell Tumor. *Curr Oncol Rep*; 27(7):844–55.
18. Gelhorn HL, Tong S, McQuarrie K, Vernon C, Hanlon J, Maclaine G, et al. (2016): Patient-reported Symptoms of Tenosynovial Giant Cell Tumors. *Clin Ther*; 38(4):778–93.
19. Laubenthal KN, Smidt GL, Kettelkamp DB (1972): A quantitative analysis of knee motion during activities of daily living. *Phys Ther*; 52(1):34–43.
20. Rowe PJ, Myles CM, Walker C, Nutton R (2000): Knee joint kinematics in gait and other functional activities measured using flexible electrogoniometry: how much knee motion is sufficient for normal daily life? *Gait Posture*; 12(2):143–55.
21. Gesellschaft für die Analyse Menschlicher Motorik in ihrer klinischen Anwendung (GAMMA) (2024): Körperliche Untersuchung im Kontext der Ganganalyse - Konsensus: Range of Motion. [Zugriff: 10.07.2025]. URL: https://www.g-a-m-m-a.org/wp-content/uploads/Manuskript_ROM_15.04.2024.pdf.
22. Healey JH, Berenthal NM, van de Sande M (2020): Management of Tenosynovial Giant Cell Tumor: A Neoplastic and Inflammatory Disease. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*; 4(11):e20 00028.
23. Speck RM, Ye X, Berenthal NM, Gelhorn HL (2020): Psychometric properties of a custom Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) physical function short form and worst stiffness numeric rating scale in tenosynovial giant cell tumors. *J Patient Rep Outcomes*; 4(1):61.
24. van de Sande M, Blay JY, Tap W, Lee M, Kaiser E, Beaver S, et al. (2025): The economic and humanistic burden of tenosynovial giant cell tumor: a targeted literature review. *Future Oncol*; 21(18):2385–400.
25. Cleeland CS (2009): The Brief Pain Inventory User Guide [Zugriff: 10.03.2025]. URL: https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI_UserGuide.pdf.
26. Atkinson TM, Mendoza TR, Sit L, Passik S, Scher HI, Cleeland C, et al. (2010): The Brief Pain Inventory and its "pain at its worst in the last 24 hours" item: clinical trial endpoint considerations. *Pain Med*; 11(3):337–46.

27. Evidera (2023): Exit Interviews with Patients with Tenosynovial Giant Cell Tumor (TGCT), DCC-3014-03-001: Final Qualitative Study Report [VERTRAULICH].
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024): Cipaglucosidase alfa (Morbus Pompe), Addendum zum Projekt A23-79 (Dossierbewertung). [Zugriff: 10.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7087/2024-02-01_Addendum-IQWiG_Cipaglucosidase-alfa_D-964.pdf.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Burosumab (Überschreitung 50 Mio € Grenze: X-chromosomal Hypophosphatämie, ≥ 1 bis ≤ 17 Jahre). [Zugriff: 12.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8666/2022-07-21_AM-RL-XII_Burosumab_D-783_TrG.pdf.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selumetinib (Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)). [Zugriff: 12.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8235/2022-02-03_AM-RL-XII_Selumetinib_D-714_TrG.pdf.
31. Evidera (2023): Estimating Responder Definitions for Physical Functioning, Worst Stiffness, and Range of Motion among Patients with Tenosynovial Giant Cell Tumor (TGCT), Result Memo, EVA-29357-01 [VERTRAULICH].
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V), Mavacamten (Symptomatische hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–III)) [Zugriff: 10.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10197/2024-02-01_AM-RL-XII_Mavacamten_D-962_TrG.pdf.
33. Tap WD, Wainberg ZA, Anthony SP, Ibrahim PN, Zhang C, Healey JH, et al. (2015): Structure-Guided Blockade of CSF1R Kinase in Tenosynovial Giant-Cell Tumor. N Engl J Med; 373(5):428–37.
34. National Cancer Institute (NCI) (2017): Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 [Zugriff: 11.03.2025]. URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.
35. Bernthal NM, Stern S, Blay JY (2024): Vimseltinib versus a placebo in patients with tenosynovial giant cell tumor: a plain language summary of the MOTION phase 3 trial. Future Oncol; 20(39):3183–92.
36. Gelderblom H, Bhadri V, Stacchiotti S, Bauer S, Wagner AJ, van de Sande M, et al. (2024): Vimseltinib versus placebo for tenosynovial giant cell tumour (MOTION): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet; 403(10445):2709–19.
37. Tap WD, Sharma MG, Vallee M, Smith BD, Sherman ML, Ruiz-Soto R, et al. (2023): The MOTION study: a randomized, phase III study of vimseltinib for the treatment of tenosynovial giant cell tumor. Future Oncol; 20(10):593–601.
38. Deciphera Pharmaceuticals LLC (2021): A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Vimseltinib to Assess the Efficacy and Safety in Patients With

- Tenosynovial Giant Cell Tumor (MOTION) (NCT05059262). Stand des Eintrags: 24.02.2025 [Zugriff: 01.09.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05059262>.
39. Deciphera Pharmaceuticals LLC (2022): DCC-3014-03-001 - A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Vimsetinib to Assess the Efficacy and Safety in Patients with Tenosynovial Giant Cell Tumor (MOTION) (2020-004883-25). [Zugriff: 01.09.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004883-25.
40. Deciphera Pharmaceuticals Inc (2021): DCC-3014-03-001 - This is a multicenter, randomized, Phase 3 study with vimsetinib or placebo in patients with Tenosynovial Giant Cell Tumor, consisting of 2 parts: Part 1 is double blinded and Part 2 is open label study (2024-513624-42-00). Stand des Eintrags: 11.08.2025 [Zugriff: 01.09.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-513624-42-00?lang=en>.
41. Deciphera Pharmaceuticals (2021): 2024-513624-42-00, DCC-3014-03-001 - A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Vimsetinib to Assess the Efficacy and Safety in Patients With Tenosynovial Giant Cell Tumor (MOTION) (NCT05059262). Stand des Eintrags: 03.03.2025 [Zugriff: 01.09.2025]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05059262>.
42. Deciphera Pharmaceuticals LLC (2021): 131218, DCC-3014-03-001 - A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Vimsetinib to Assess the Efficacy and Safety in Patients with Tenosynovial Giant Cell Tumor (MOTION) - MOTION (EUCTR2020-004883-25-NO). Stand des Eintrags: 26.08.2024 [Zugriff: 01.09.2025]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004883-25-NO>.
43. Deciphera Pharmaceuticals LLC (2023): Clinical Study Report: Vimsetinib (DCC-3014); Study Number DCC-3014-03-001; A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Vimsetinib to Assess the Efficacy and Safety in Patients with Tenosynovial Giant Cell Tumor (MOTION) [VERTRAULICH].
44. Lopez-Bastida J, Ye X, Laeis P, Fronk E, Healey J, Stacchiotti S, et al. (2019): PRO134 Health-related quality of life in tenosynovial giant cell tumor (TGCT) patients in Europe and US: an observational disease registry. Value in Health; 22:S866.
45. Liebisch M, El Hamrawi N, Dufour M, Nöllner F, Krenn V (2024): Der lokalisierte tenosynoviale Riesenzelltumor (L-TSRZT). Zeitschrift für Rheumatologie; 83(4):277–82.
46. European Medicines Agency (EMA) (2025): European Public Assessment Report (EPAR) - ROMVIMZA. [Zugriff: 26.09.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/romvimza-epar-public-assessment-report_en.pdf.
47. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc; 94(4):451–5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²² Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Tabelle 4-120 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT in MEDLINE

Datenbankname	Medline (Ovid MEDLINE and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.09.2025	
Zeitsegment	1946 bis 29.08.2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [47]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	vimseltinib.mp.	17
2	Romvimza.mp.	2
3	DCC-3014.mp.	5
4	DCC 3014.mp.	5
5	DCC3014.mp.	0
6	DP-6865.mp.	0
7	DP 6865.mp.	0
8	DP6865.mp.	0
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	19
10	randomized controlled trial.pt.	644518
11	randomized.mp.	1150654
12	placebo.mp.	269810
13	10 or 11 or 12	1225752
14	9 and 13	3

Tabelle 4-121 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.09.2025	
Zeitsegment	1974 bis 28.08.2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [47]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	vimseltinib.mp.	78
2	Romvimza.mp.	3
3	DCC-3014.mp.	32
4	DCC 3014.mp.	32
5	DCC3014.mp.	0
6	DP-6865.mp.	0
7	DP 6865.mp.	0
8	DP6865.mp.	0
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	82
10	random*.tw.	2482966
11	placebo*.mp.	638038
12	double-blind*.tw	324868
13	10 or 11 or 12	2789810
14	9 and 13	19

Tabelle 4-122 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT in der Cochrane-Bibliothek

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.09.2025	
Zeitsegment	1991 bis Juli 2025	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	vimseltinib.mp.	12
2	Romvimza.mp.	0
3	DCC-3014.mp.	2
4	DCC 3014.mp.	2
5	DCC3014.mp.	0
6	DP-6865.mp.	1
7	DP 6865.mp.	1
8	DP6865.mp.	0
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	12

Die bibliographische Literaturrecherche für direkt vergleichende Studien am 01.09.2025 ergab insgesamt 34 Treffer in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Bibliothek. Davon wurden 12 Treffer als Dubletten identifiziert. Die verbleibenden 22 Publikationen wurden hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft. Registereinträge blieben an dieser Stelle unberücksichtigt und wurden im Rahmen der Suche in Studienregistern (vgl. Anhang 4-B) bewertet.

Die im Volltext gesichteten Publikationen enthalten Ergebnisberichte zur Studie MOTION (DCC-3014-03-001, NCT05059262) [35-37]. Diese genannte Studie wurden in die vorliegende Nutzenwertung eingeschlossen.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Tabelle 4-123 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	01.09.2025
Eingabeoberfläche	Other Terms
Suchstrategie	vimseltinib OR romvimza OR DCC-3014 OR "DCC 3014" OR DCC3014 OR DP-6865 OR "DP 6865" OR DP6865
Treffer	5

Tabelle 4-124 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT im EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.09.2025
Eingabeoberfläche	Searchterm
Suchstrategie	vimseltinib OR romvimza OR DCC-3014 OR "DCC 3014" OR DCC3014 OR DP-6865 OR "DP 6865" OR DP6865

Treffer	1
---------	---

Tabelle 4-125 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT mittels Clinical Trials in the European Union (CTIS)

Studienregister	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials
Datum der Suche	01.09.2025
Eingabeoberfläche	Contain any of these terms
Suchstrategie	vimseltinib, romvimza, DCC-3014, DCC 3014, DCC3014, DP-6865, DP 6865, DP6865
Treffer	3

Tabelle 4-126 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT mittels der WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int
Datum der Suche	01.09.2025
Eingabeoberfläche	Searchterm
Suchstrategie	vimseltinib OR romvimza OR DCC-301" OR "DCC 3014" OR DCC3014 OR DP-686" OR "DP 6865" OR DP6865
Treffer	16 Treffer für 7 Studien

Die Suche in clinicaltrials.gov ergab 5 Treffer, darunter die für die Nutzenbewertung relevante Studie MOTION [38].

Die Suche im EU-CTR ergab 1 Treffer. Dieser bezieht sich auf die nutzenbewertungsrelevante Studie MOTION [39].

Die Suche in CTIS ergab 3 Treffer, darunter die für die Nutzenbewertung relevante Studie MOTION [40].

Die Suche im ICTRP Search Portal der WHO ergab 16 Treffer für 7 Studien, darunter die für die Nutzenbewertung relevante Studie MOTION [41, 42]

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Tabelle 4-127 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken)

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
<i>Clinicaltrials.gov</i>			
1	NCT04242238	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2020): 19-340 - Study of DCC-3014 in Combination With Avelumab in Patients With Advanced or Metastatic Sarcomas (NCT04242238). Stand des Eintrags: 25.04.2024. [Zugriff: 01.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04242238	A1
2	NCT03069469	Deciphera Pharmaceuticals, Llc (2017): DCC-3014-01-001 2024-514933-39-00 - Study of Vimsetinib (DCC-3014) in Patients With Advanced Tumors and Tenosynovial Giant Cell Tumor (NCT03069469). Stand des Eintrags: 20.11.2024. [Zugriff: 01.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03069469	A5
3	NCT06619561	Deciphera Pharmaceuticals, Llc (2024): DCC-3014-02-001 - A Study to Evaluate Vimsetinib in Adults With Active Chronic Graft-Versus-Host Disease (cGVHD) (NCT06619561). Stand des Eintrags: 13.02.2025. [Zugriff: 01.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06619561	A1
4	NCT07075471	Deciphera Pharmaceuticals L (2025): Deciphera Pharmaceuticals, LLC - Real-World Patient Experience of Vimsetinib for the Treatment of Tenosynovial Giant Cell Tumor (NCT07075471). [Zugriff: 01.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07075471 .	A5
<i>Clinical Trials Information System (CTIS)</i>			
5	2023-503415-15-00	Deciphera Pharmaceuticals Inc (2023): DCC-3014-01-004 - A clinical trial to learn how an investigational drug (vimsetinib) is absorbed, distributed, broken down, and removed from the body when given to people with liver problems (2023-503415-15-00). Stand des Eintrags: 20.12.2023 [Zugriff: 01.09.2025]. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503415-15-00?lang=en .	A5

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
6	2024-514933-39-00	Deciphera Pharmaceuticals Inc (2020): DCC-3014-01-001 - A Multicenter Phase 1/2, Open-Label Study of DCC-3014 to Assess the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics in Patients with Advanced Tumors and Tenosynovial Giant Cell Tumor (2024-514933-39-00). Stand des Eintrags: 28.08.2025 [Zugriff: 01.09.2025]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514933-39-00 .	A5
<i>WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTPR) Search Portal</i>			
7	NCT06619561	Deciphera Pharmaceuticals, Llc (2024): DCC-3014-02-001 - A Phase 2, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability, PK, and Efficacy of Vimsetinib in Adults With Active Chronic GVHD After Failure of Prior Systemic Therapy - WHO ICTRP (NCT06619561). Stand des Eintrags: 06.01.2025. [Zugriff: 01.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06619561	A1
8	CTIS2023-503415-15-00	Deciphera Pharmaceuticals Inc (2023): DCC -3014-01-004 - A clinical trial to learn how an investigational drug (vimseltinib) is absorbed, distributed, broken down, and removed from the body when given to people with liver problem (CTIS2023-503415-15-00). Stand des Eintrags: 24.06.2025 [Zugriff: 01.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-503415-15-00 .	A1
9	NCT04242238	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2020): 19-340 - A Phase 1b Dose Escalation and Dose Expansion Study of a CSF1R Inhibitor (DCC-3014) Administered Concurrently With an Anti-PD-L1 Antibody (Avelumab) in Patients With Advanced High-grade Sarcoma - WHO ICTRP (NCT04242238). Stand des Eintrags: 06.05.2024. [Zugriff: 01.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04242238	A1
10	NL-OMON54590	Deciphera Pharmaceuticals Llc (2019): CTIS2024-514933-39-00 EUCTR2019-001856-21-NL NL70948.058.19 - A Multicenter Phase 1/2, Open-Label Study of DCC-3014 to Assess the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics in Patients with Advanced Tumors and Tenosynovial Giant Cell Tumor - WHO ICTRP (NL-OMON54590). Stand des Eintrags: 02.09.2024. [Zugriff: 01.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54590	A5
11	NCT07075471	Deciphera Pharmaceuticals, Llc (2025): DCC-3014-04-001 - Real-World Patient Experience of Vimsetinib for the Treatment of Tenosynovial Giant Cell Tumor (NCT07075471). Stand des Eintrags: 18.08.2025 [Zugriff: 01.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07075471	A5

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-128 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-128 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-128 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MOTION

Item ¹	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziele		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie MOTION dient der Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vimsetinib bei erwachsenen Patienten mit symptomatischen TGCT, bei denen chirurgische Optionen ausgeschöpft sind oder zu einer inakzeptablen Morbidität oder Behinderung führen würden.</p> <p>Primäres Studienziel</p> <ul style="list-style-type: none"> Bewertung der Anti-Tumor-Aktivität von Vimsetinib anhand der Kriterien gemäß RECIST v1.1 mittels verblindetem IRR <p>Sekundäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bewertung der Anti-Tumor-Aktivität von Vimsetinib anhand des TVS und des mRECIST mittels verblindetem IRR Bewertung der Auswirkungen von Vimsetinib auf den ROM Bewertung der Auswirkungen von Vimsetinib auf die körperliche Funktionsfähigkeit, die stärkste Steifigkeit, die stärkten Schmerzen und die Lebensqualität anhand von patientenberichteten Endpunkten Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Vimsetinib <p>Explorative Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bewertung der Korrelation zwischen Pharmakokinetik und Wirksamkeit und/oder Sicherheit Bewertung der pharmakodynamischen Wirkungen von Vimsetinib in Bezug auf Sicherheit oder Wirksamkeit Bewertung von polymorphen Keimbahnvariationen in Genen, die am Stoffwechsel oder der Verwertung von Vimsetinib beteiligt sind, oder mit der Sicherheit und/oder Wirksamkeit in Zusammenhang stehen Bewertung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Vimsetinib Bewertung der Auswirkungen von Vimsetinib auf die Linderung von Symptomen und funktionelle Bewertungen
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der Studie MOTION handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Studie zu Vimsetinib bei Patienten mit TGCT. In Frage kommen symptomatische Patienten mit histologisch gesichertem TGCT, bei denen eine chirurgische Resektion möglicherweise zu einer

Item ¹	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verschlechterung der funktionellen Einschränkungen oder zu schwerer Morbidität führen würde.</p> <p>Die Studie besteht aus einer 42-tägigen Screening-Phase vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, einem randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Behandlungszeitraum von 24 Wochen (in 28-tägigen Zyklen) in Teil 1 und einer einarmigen Studienphase bis zur Woche 49 in Teil 2. Die Teilnehmer setzen die Behandlung nach Woche 49 in einer Extensionsphase fort. Innerhalb von 7 Tagen nach der Entscheidung, das Studienmedikament abzusetzen, findet eine EOT-Visite statt. 30 Tage (\pm 5 Tage) nach der letzten Dosis des Studienmedikaments erfolgt eine Sicherheits-Follow-up-Visite. Darüber hinaus erfolgt ein Follow-up der Erkrankung für bis zu 2 Jahre oder bis zum Beginn einer neuen TGCT-Behandlung bzw. Operation, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Teilnehmer dürfen sich erst nach Abschluss von Teil 1 einer chirurgischen Resektion unterziehen.</p> <p>Etwa 120 Teilnehmer werden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhalten entweder Vimseltinib in einer Dosis von 30 mg 2 x wöchentlich oder Placebo über 24 Wochen. Die Randomisierung erfolgt stratifiziert nach Tumorlokalisation (untere Gliedmaßen / alle anderen) und Region (USA / Rest der Welt).</p> <p>In Woche 25 erfolgt eine Bewertung der primären und sekundären Endpunkte. Zudem erhalten die Studienteilnehmer, die in Teil 1 auf Placebo randomisiert wurden, die Möglichkeit, in Teil 2 der Studie Vimseltinib in offener Form zu erhalten. Teilnehmer, die in Teil 1 auf Placebo randomisiert wurden und bei denen vor Woche 25 ein Fortschreiten der Erkrankung durch eine verblindete IRR bestätigt wurde, können frühzeitig in Teil 2 aufgenommen werden. Teilnehmer, die in Teil 1 auf Vimseltinib randomisiert wurden und bei denen die IRR vor Woche 25 ein Fortschreiten der Erkrankung bestätigt, scheiden aus der Studie aus. Diejenigen Studienteilnehmer, die in Teil 1 auf Vimseltinib randomisiert wurden und bei denen die IRR vor Woche 25 kein Fortschreiten der Erkrankung bestätigt, erhalten nach Abschluss von Teil 1 weiterhin Vimseltinib.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt gab es 3 globale Amendments, welche die folgenden wesentlichen Änderungen beinhalten:</p> <p>Amendment 1 (11.02.2021)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung des Intervalls für Laboruntersuchungen bei der Voruntersuchung von 14 Tagen auf 21 Tage vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, um mehr Zeit für

	<p>die Beschaffung der für die Eignung erforderlichen Ergebnisse des Zentrallabors zu schaffen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geänderter Beginn der Erhebung der Fragebögen PROMIS, EQ-5D-5L und PGIS von „Tag 4“ auf „Tag 7“ des 14-tägigen Screening-Zeitraums, um die Erfassung der patientenberichteten Endpunkte während des Screenings zu maximieren. • Neuformulierung der Aussagen zu Schwangerschaftstests und Klärung der Definition von Frauen nach der Menopause. Es soll klargestellt werden, dass Schwangerschaftstests bei unfruchtbaren Frauen (einschließlich Frauen nach der Menopause) nicht erforderlich sind und dass die Definition von „nach der Menopause“ durch die Dauer der spontanen Amenorrhoe und/oder die Werte für das follikelstimulierendes Hormon erfüllt werden kann. • Verkürzung des Interviews am Ende von Teil 1 von 1,5 Stunden auf 60 Minuten, um die Belastung der Teilnehmer zu verringern. <p>Amendment 2 (07.03.2022)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme des Einschlusskriteriums 2a zur weiteren Definition der TGCT-Population, um festzulegen, dass die Teilnehmer TGCT in einem einzelnen Gelenk sowie in Gelenken haben müssen, bei denen der Bewegungsumfang im Gelenk beurteilt werden kann. Somit soll die Teilnahme von Patienten gesichert werden, für die eine Bewertung des Bewegungsumfangs vorgenommen werden kann, da die Bewertung einen der sekundären Endpunkte darstellt. • Modifikation des Einschlusskriteriums 7 zur Klarstellung, dass nur eine Zielläsion mindestens 2 cm groß sein muss, um als geeignet zu gelten. • Erweiterung des Einschlusskriteriums 8 um Anforderungen, dass die Elektrolyte \geq der unteren Normgrenze für Kalium, Magnesium und Kalzium liegen müssen. • Einschlusskriterium 8c: Das Kriterium „Serumkreatinin $\leq 1,5 \times$ die obere Grenze der Norm (upper limit of normal, ULN)“ wurde entfernt. Begründung: Die Messung des Serumkreatinins allein reicht für die Beurteilung der Nierenfunktion nicht aus. Die Schätzung der Nierenfunktion durch die Kreatinin-Clearance (entweder durch Urinsammlung oder durch die Cockcroft-Gault-Formel) allein wäre für die Beurteilung der Nierenfunktion ausreichend. Sie wird routinemäßig in der klinischen Praxis eingesetzt und ist eine weithin anerkannte Messmethode. • Überarbeitung von Einschlusskriterium 1, um die vorherige Verwendung von Vimsetinib auszuschließen
--	---

	<p>und somit das Verbot der vorherigen Anwendung aller Inhibitoren für CSF1 oder CSF1R zu verdeutlichen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme unzulässiger Medikamente und Therapien während des Screenings in Ausschlusskriterium 5 zur Unterscheidung unzulässiger Medikamente und Therapien in der Washout-Phase und während der Einnahme der Studienmedikation. • Überarbeitetes Ausschlusskriterium 7 zur Klärung der Bedingungen im Zusammenhang mit Arthropathie: „Signifikante begleitende Arthropathie, die <u>nicht mit TGCT im betroffenen Gelenk zusammenhängt</u>“. • Überarbeitetes Ausschlusskriterium 8 zur Klärung der Bedingungen im Zusammenhang mit aktiver Lebererkrankung: „Aktive Leber- oder Gallenerkrankung, einschließlich <u>Anzeichen von Fettleber</u>, nichtalkoholischer Steatohepatitis (NASH) oder Zirrhose“. • Ausschlusskriterium 10: Änderung von „aktive“ Hepatitis B/C in „akute“ Hepatitis B/C zur Klarstellung des Infektionsstatus mit Hepatitis B/C bei der Prüfung der Eignung. • Verbot der Verwendung von Medikamenten, die das Substrat des organischen Kationentransporters 2 (OCT2) sind, um mögliche Wechselwirkungen zwischen Vimsetinib und OCT2-Substraten zu verringern. • Änderung der verbotenen Medikamente und Therapien: „Verwendung <u>systemischer Steroide in pharmakologischen Dosen</u> (z. B. Prednison ≥ 10 mg PO oder ein Äquivalent) <u>und intraartikulärer Steroidinjektionen zur Behandlung von TGCT; die Verwendung intraartikulärer Steroide bei nicht TGCT-bedingten Erkrankungen ist zulässig</u>.“ Begründung: Aufgrund der breiten Anwendung systemischer Steroide bei vielen Erkrankungen in der klinischen Praxis wurde beschlossen, systemische Steroide aus der Liste der verbotenen Medikamente zu streichen. Bei der Anwendung pharmakologischer Dosen systemischer Steroide bestehen keine Sicherheitsbedenken. Intraartikuläre Steroide zur Behandlung von TGCT bleiben verboten, da dies die Beurteilung des Tumors erschweren kann. • Die Anforderung einer vollständigen körperlichen Untersuchung am ersten Tag von Zyklus 1 wurde gestrichen, um die Belastung für die Teilnehmer zu verringern. • Zusätzliche Sicherheitsbewertungen (symptomorientierte körperliche Untersuchung, Vitalzeichen und Gewicht sowie 12-Kanal-Elektrokardiogramm) am 15. Tag von Zyklus 1 im Rahmen des Übergangs zu Teil 2 der Studie. Begründung: Anpassung der Sicherheitsüberwachung für
--	---

	<p>den ersten Zyklus von Vimseltinib in der Überkreuzung von Teil 1 und Teil 2 der Studie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modifizierter Schwangerschaftstest, der monatlich statt alle 3 Monate während der gesamten Extensionsphase durchgeführt wird, um den Empfehlungen für das Schwangerschaftsrisikomanagement zu entsprechen. • Aufnahme einer Erhebung des präoperativen Status nach der Studienbehandlung für Teilnehmer, die während der Studie operiert werden. • Aufnahme der Erhebung des Tissue Damage Score als explorativen Endpunkt, um eine Bewertung der Wirkung des Studienmedikamentes auf TGCT-betroffene Knochen und umliegendes Gewebe zu ermöglichen. • Empfehlungen für eine prophylaktische Hautpflege (z. B. Verwendung von Sonnenschutzmitteln, hypoallergenen Feuchtigkeitscremes, sanfter Hautpflege) bei Phototoxizität aufgenommen, um spezifischere Empfehlungen zur Minderung des potenziellen Risikos einer Phototoxizität mit Vimseltinib bereitzustellen. • Begrenzung der Unterbrechung der Studienmedikation auf höchstens 28 Tage, wenn diese nicht auf UEs zurückzuführen ist. • Aufnahme von Empfehlungen zum Umgang mit Bilirubin-Erhöhungen. • Handhabung von Dosisunterbrechungen bei behandlungsbedingten hepatobiliären Laborwertsteigerungen: Aktualisierung der Toxizitätsstufe von „Grad 3“ Alanin-Aminotransferase (ALT)- und/oder Aspartat-Aminotransferase (AST)-Anstieg auf „Grad ≥ 3“ ALT- und/oder AST-Anstieg. Somit soll verdeutlicht werden, dass ALT- und/oder AST-Anstiege der Stufe 4 ebenfalls in diese Kategorie für die Behandlung einbezogen werden. • Es wurden Empfehlungen zur Unterbrechung der Medikamenteneinnahme und zum Umgang mit ALT- und/oder AST-Erhöhungen der Stufe 3 ($> 5 - 8 \times$ ULN) und Gesamtbilirubin \leq ULN ohne klinische Symptome hinzugefügt. • Es wurden Empfehlungen zur Unterbrechung der Dosis und zum Umgang mit ALT- und/oder AST-Erhöhungen der Stufe 3 ($> 5 - 8 \times$ ULN) und einem Anstieg des Gesamtbilirubins $>$ ULN oder International Normalized Ratio (INR) $> 1,5$ oder alkalische Phosphatase (ALP) $> 2 \times$ ULN hinzugefügt. • Angabe einer empfohlenen Dosisunterbrechung im Fall eines behandlungsbedingten, verlängerten QT-Intervalls, korrigiert mit der Fridericia-Formel (QTcF), um das potenzielle Risiko einer Kardiotoxizität unter Vimseltinib zu mindern.
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Angabe von Empfehlungen für den Umgang mit bestimmten behandlungsbedingten dermatologischen Nebenwirkungen. • Aktualisierung der Erfassung von Studienabbrüchen oder -ausschlüssen und Klärung der Kriterien für den Studienabschluss: „Abgeschlossen“ (nach vorzeitigem Abbruch der Behandlung), „progressive Erkrankung“ und „anschließende TGCT-Therapie“ wurden zur Liste der Hauptgründe für den Abbruch oder das Ausscheiden aus der Studie hinzugefügt. Zudem wurde eine Definition für „abgeschlossene Teilnehmer“ hinzugefügt. • Erklärung, dass Krankheitsprogression nicht als UE gilt, um die Leitlinie zur Meldung schwerwiegender Nebenwirkungen zu präzisieren. <p>Amendment 3 (31.05.2023)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nennung der ORR als nicht-hierarchischen sekundären Endpunkt unter „andere sekundäre Endpunkte“, um die Wirksamkeit von Vismelitinib in der Studienpopulation weiter zu bewerten. • Sekundäre Endpunkte wurden in 2 Kategorien unterteilt: diejenigen, die in der hierarchischen Testsequenz als „wichtige sekundäre Endpunkte“ aufgeführt sind, und diejenigen, die nicht in der hierarchischen Testsequenz als „andere sekundäre Endpunkte“ aufgeführt sind. Somit soll in Übereinstimmung mit dem statistischen Analyseplan klargestellt werden, dass hierarchische sekundäre Endpunkte wichtige sekundäre Endpunkte sind. • Klarstellung, dass die Abschlussvisite als Sicherheits-Follow-up-Visite dienen kann, basierend auf dem Zeitpunkt der Entscheidung, das Studienmedikament abzusetzen. • Klarstellung, dass Teilnehmer, die für die Studie in Frage kommen, innerhalb von 42 Tagen nach dem Screening randomisiert werden müssen, und die Verabreichung der Studienmedikation innerhalb von 3 Tagen nach Randomisierung erfolgen muss. • Hinzufügen der Anleitung zur Unterbrechung der Verabreichung der Studienmedikation bei einer Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase auf \geq Grad 3. • Hinzufügen der Anleitung zur Unterbrechung der Verabreichung der Studienmedikation bei einem verlängerten, frequenzkorrigierten QT-Zeit-Intervall (QTc-Intervall) im Elektrokardiogramm (EKG) der Klasse 2. • Klarstellung, ob das Einverständnisformular vor oder nach einer Biopsie unterzeichnet werden sollte: „Die TGCT-Diagnose muss vor der <u>Unterzeichnung</u> der <u>Einverständniserklärung</u> <u>Randomisierung</u> von einem Pathologen vor Ort bestätigt werden.“
--	--

Item ¹	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anpassung an die globale Klassifizierung: Aktualisierte Kausalitätsbewertung von UEs von 4 Kategorien („Zusammenhängend“, „Möglichweise zusammenhängend“, „Unwahrscheinlich zusammenhängend“ und „Nicht zusammenhängend“) auf 2 Kategorien („Zusammenhängend“ und „Nicht zusammenhängend“) • Anpassung der Erhebung des BPI während des Screening-Zeitraums: „Die Responder-Bewertung des BPI Worst Pain NRS erfolgt durch den Vergleich zwischen den 7 <u>14</u> Tagen vor der aktuellen Visite gesammelten Daten mit den vor der ersten Dosis des Studienmedikaments gesammelten Basiswerten.“
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männliche oder weibliche Teilnehmer im Alter von ≥ 18 Jahren 2. Histologisch bestätigte Diagnose von TGCT (früher bekannt als pigmentierte villonoduläre Synovitis [PVNS] oder Riesenzelltumor der Sehnenscheide [GCT-TS]). Eine Tumorbiopsie zur Bestätigung der TGCT-Diagnose ist erforderlich, wenn keine Histologie/Pathologie verfügbar ist. Die Teilnehmer sollten TGCT in einem einzigen Gelenk haben und müssen TGCT in Gelenken haben, in denen Bewertungen des Bewegungsumfanges vorgenommen werden können. 3. Erkrankung, bei der gemäß der Beurteilung im Rahmen einer chirurgischen Beratung oder einem multidisziplinären Tumorboard eine chirurgische Resektion möglicherweise zu einer Verschlechterung der Funktionseinschränkung oder einer schweren Morbidität führen würde. 4. Symptomatische Erkrankung mit mindestens mäßigen Schmerzen oder mindestens mäßiger Steifigkeit (definiert als ein Wert von 4 oder mehr, wobei 10 den schlechtesten Zustand beschreibt) innerhalb des Untersuchungszeitraums und dokumentiert in der Krankenakte. 5. Die Teilnehmer sollten während des Screening-Zeitraums an 14 aufeinanderfolgenden Tagen Fragebögen ausfüllen. Dabei müssen die Teilnehmer mindestens 4 Baseline-Bewertungen für den BPI (nur die Frage nach dem stärksten Schmerz) und die NRS-Items für die stärkste Steifigkeit sowie mindestens eine PROMIS-Bewertung und eine EQ-5D-5L-Bewertung durchführen. 6. Ein gegebenenfalls verwendetes Analgetikaregime muss nach Einschätzung des Prüfarztes mindestens 2 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments stabil sein (d. h. keine Änderung der Dosis).

Item ¹	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. Messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1 mit mindestens einer Läsion von mindestens 2 cm Größe, die anhand von MRT-Aufnahmen von einem zentralen Radiologen beurteilt wird.</p> <p>8. Angemessene Organfunktion und Knochenmarkreserve gemäß den folgenden Laboruntersuchungen, die innerhalb von 21 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments durchgeführt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Knochenmarkfunktion: absolute Neutrophilenzahl $\geq 1500/\mu\text{L}$; Hämoglobin $\geq 10 \text{ g/dL}$; Thrombozytenzahl \geq untere Grenze der Norm (lower limit of normal, LLN) b. Leberfunktion: Gesamtserumbilirubin $\leq \text{ULN}$; AST / ALT $\leq \text{ULN}$ c. Nierenfunktion: Kreatinin-Clearance $\geq 50 \text{ ml/min}$, entweder durch Urinsammlung oder durch Cockcroft-Gault-Schätzung d. Elektrolyte $\geq \text{LLN}$ für: Kalium, Magnesium und Kalzium <p>9. In der Lage, orale Medikamente einzunehmen.</p> <p>10. Teilnehmer im fortpflanzungsfähigen Alter müssen:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. ein negativer Serumtest auf beta-humanes Choriongonadotropin beim Screening (weibliche Teilnehmer). b. sich bereit erklären, die im Prüfplan aufgeführten Verhütungsvorschriften einzuhalten. <p>11. Der Teilnehmer ist in der Lage, den Prüfplan zu verstehen und einzuhalten, und hat die Einverständniserklärung nach Aufklärung (informed consent form, ICF) unterzeichnet. Eine unterzeichnete ICF muss vorliegen, bevor studienspezifische Verfahren durchgeführt werden.</p> <p>12. Bereitschaft und Fähigkeit, die Bewertungen der patientenberichteten Endpunkte auf einem elektronischen Gerät auszufüllen.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorherige Anwendung einer systemischen Therapie (in der Erprobung oder zugelassen), die auf CSF1 oder CSF1R abzielt, einschließlich Vimsetinib; eine vorherige Therapie mit Imatinib und Nilotinib. 2. Behandlung gegen TGCT, einschließlich Prüfpräparate, während des Untersuchungszeitraums. HINWEIS: Die Teilnehmer dürfen innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening weder an einer laufenden noch an einer früheren nicht-TGCT-Studie zu einem Prüfpräparat teilgenommen haben. Die laufende Teilnahme an einer nicht-

Item ¹	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>interventionellen Studie (einschließlich Beobachtungsstudien) ist zulässig.</p> <p>3. Bekannter metastasierter TGCT oder anderer aktiver Krebs, der eine gleichzeitige Behandlung erfordert (Ausnahmen werden von Fall zu Fall je nach Tumortyp, Stadium, Lage, geplanter Behandlung und erwarteter Genesung nach Diskussion und Genehmigung durch den Sponsor in Betracht gezogen).</p> <p>4. Grundlegende Verlängerung des QTcF-Intervalls auf der Grundlage eines wiederholten Nachweises von QTcF > 450 ms bei Männern oder > 470 ms bei Frauen oder einer Vorgesichte mit langem QT-Syndrom.</p> <p>5. Gleichzeitige Behandlung mit verbotenen Medikamenten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acetaminophenkonsum von mehr als 3 g/Tag • Protonenpumpenhemmer, die innerhalb von 4 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments eingenommen wurden • Medikamente, die Substrate des Brustkrebs-Resistenzproteins oder OCT2 sind, die innerhalb von mindestens 4 Tagen oder 5 × der Halbwertszeit (je nachdem, was länger ist) vor der ersten Dosis des Studienmedikaments eingenommen wurden • Medikamente mit einem <u>bekannten Risiko</u> für eine Verlängerung des QT-Intervalls innerhalb von mindestens 14 Tagen oder 5 × der Halbwertszeit (je nachdem, was länger ist) vor der ersten Dosis des Studienmedikaments • Prophylaktische Verwendung von myeloischen Wachstumsfaktoren (z. B. Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor) <p>6. Größere chirurgische Eingriffe innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments; nach größeren chirurgischen Eingriffen > 14 Tage vor der ersten Dosis des Studienmedikaments müssen alle chirurgischen Wunden abgeheilt und frei von Infektionen oder Dehiszenzen sein.</p> <p>7. Klinisch bedeutsame Begleiterkrankungen, wie z. B. eine signifikante begleitende Arthropathie im betroffenen Gelenk, die nicht mit der TGCT zusammenhängt, oder andere schwerwiegende medizinische oder psychiatrische Erkrankungen, bekannter aktueller Alkoholmissbrauch, die nach Einschätzung des Prüfers die Einhaltung des Protokolls beeinträchtigen, die Interpretation der Studienergebnisse beeinflussen oder den Teilnehmer einem Sicherheitsrisiko aussetzen könnten.</p> <p>8. Aktive Leber- oder Gallenerkrankung einschließlich NASH oder Zirrhose.</p>

Item ¹	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>9. Malabsorptionssyndrom oder andere Krankheiten, die nach Einschätzung des Prüfers die orale Aufnahme beeinträchtigen könnten.</p> <p>10. Bekanntes aktives Humanes Immundefizienz-Virus, akute oder chronische Hepatitis B, akute oder chronische Hepatitis C oder bekannte aktive Mykobakterium-Tuberkulose-Infektion.</p> <p>11. Bei weiblichen Personen: Teilnehmerin schwanger oder stillt.</p> <p>12. Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil des Studienmedikaments</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>30 Zentren in 13 Ländern:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 7 Standorte in den USA • 5 Standorte in Italien • 4 Standorte in Spanien • 3 Standorte in Frankreich • 2 Standorte in Deutschland • 2 Standorte in UK • 1 Standort in Australien • 1 Standort in Kanada • 1 Standort in Honkong • 1 Standort in den Niederlanden • 1 Standort in Norwegen • 1 Standort in Polen • 1 Standort in der Schweiz
5	<p>Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Teil 1 der Studie (randomisierte Studienphase):</p> <p><u>Behandlungsgruppe 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 30 mg Vimseltinib oral (Kapsel) 2 x wöchentlich <p><u>Behandlungsgruppe 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo oral (Kapsel) 2 x wöchentlich <p>Teil 2 der Studie (einarmige Studienphase):</p> <p><u>Optionen für Behandlungsgruppe 1 (vorher Vimseltinib 30 mg 2 x wöchentlich):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 30 mg Vimseltinib oral (Kapsel) 2 x wöchentlich • Studienabbruch <p>Studententeilnehmer, die in Teil 1 auf Vimseltinib randomisiert wurden und bei denen die IRR vor Woche 25 kein Fortschreiten der Erkrankung bestätigt, erhalten nach Abschluss von Teil 1 weiterhin Vimseltinib in offener Form. Patienten in dieser Behandlungsgruppe, bei denen vor Woche 25 eine Krankheitsprogression festgestellt wurde, scheiden hingegen aus der Studie aus.</p> <p><u>Optionen für Behandlungsgruppe 2 (vorher Placebo 2 x wöchentlich):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cross-over: 30 mg Vimseltinib oral (Kapsel) 2 x wöchentlich

Item ¹	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Studienabbruch <p>Studienteilnehmer, die in Teil 1 der Studie auf Placebo randomisiert wurden, erhalten die Möglichkeit, in Teil 2 der Studie Vimsetinib in offener Form zu erhalten (Cross-over). Patienten in dieser Behandlungsgruppe, bei denen vor Woche 25 ein Fortschreiten der Erkrankung durch eine verblindete IRR bestätigt wurde, können frühzeitig in Teil 2 aufgenommen werden.</p> <p>Administration: Vimsetinib 30 mg oder ein farb- und formgleiches Placebo werden 2 x wöchentlich als orale Kapseln mit identischer Größe auf nüchternen Magen, mindestens 1 Stunde vor und frühestens 2 Stunden nach der Nahrungsaufnahme verabreicht.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR einschließlich CR und PR gemäß RECIST v1.1 zu Woche 25 <p>Wichtige sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR gemäß TVS zu Woche 25 • Veränderung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25 • Veränderung des PROMIS-Skalenwertes in Bezug auf die körperliche Funktionsfähigkeit (PROMIS-PF) gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25 • Veränderung auf der NRS für stärkste Steifigkeit gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25 • Veränderung auf der EQ-5D-5LVAS gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25 • Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für stärksten Schmerzen des BPI, ohne eine Zunahme des Gebrauchs narkotischer Analgetika um 30 % oder mehr zu Woche 25 <p>Andere sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR gemäß RECIST v1.1 • ORR gemäß mRECIST zu Woche 25 • DOR definiert als Zeit vom ersten PR oder CR bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder zum Tod, gemäß RECIST v1.1, TVS und mRECIST • UEs • SUEs • Dosisreduktionen • Dosisunterbrechungen • Absetzen des Studienmedikaments aufgrund von UEs • Veränderungen von Laborparametern, Elektrokardiogrammen und Vitalzeichen gegenüber dem Ausgangswert

Item ¹	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Exploratorische Endpunkte</p> <p><u>Pharmakokinetik, -dynamik und -genetik</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Korrelation von Pharmakokinetik mit Wirksamkeit und/oder Sicherheit • Auswirkungen der Pharmakodynamik in Bezug auf Sicherheit oder Wirksamkeit • Keimbahn-Polymorphismen in Genen, die am Stoffwechsel oder dem Abbau von Vimsetinib beteiligt sind oder mit der Sicherheit und/oder Wirksamkeit in Zusammenhang stehen <p><u>Wirksamkeits- und Funktionsbewertungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR zu Woche 49 • Veränderung des Gewebeschadens-Skalenwertes (Tissue Damage Score, TDS) gegenüber dem Ausgangswert • Veränderung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks im Vergleich zu einem Referenzstandard gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 49 • Veränderung des aktiven ROM des betroffenen Gelenks im Vergleich zum kontralateralen Gelenk gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25 • Veränderung des passiven ROM des betroffenen Gelenks im Vergleich zur Referenznorm gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25 • Veränderung des passiven ROM des betroffenen Gelenks im Vergleich zu einem kontralateralen Gelenk gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25 • Kliniker- und patientenberichtete Endpunkte zu Woche 13 und Woche 49 • Zusätzliche durch Patienten und Prüfärzte berichtete Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ansprechen mit mindestens 30 % Verbesserung im mittleren Wert der NRS für durchschnittliche Schmerzen des BPI, ohne eine Zunahme des Gebrauchs narkotischer Analgetika um 30 % oder mehr zu Woche 25 ○ Gesamteinschätzung der Veränderung des Gesundheitszustandes anhand des PGIC und CGIC bis Woche 25 ○ Gesamteinschätzung des Schweregrades der Erkrankung PGIS und CGIS bis Woche 25 ○ GP5-Frage zur „Belastung durch Nebenwirkungen“ aus dem Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) zu Woche 25: Antwort 3 („ziemlich“) oder 4 („sehr“)

Item ¹	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Änderungen unter Punkt 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlbestimmung von etwa 120 Patienten mit TGCT ($n = 80$ Vimseltinib; $n = 40$ Placebo) basierte auf Überlegungen zur Power der Analysen des primären Endpunkts, der wichtigsten sekundären Endpunkte, der Erkennung seltener Sicherheitsereignisse und der Gesamtexposition gegenüber Vimseltinib, wobei von einem Studienabbruch von 15 % der Teilnehmer ausgegangen wurde. Die Teilnehmer wurden in einem Verhältnis von 2:1 zwischen Vimseltinib und Placebo randomisiert.</p> <p>Diese Stichprobengröße weist eine Power von 98 % auf, um einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen. Dabei wurde von einer tatsächlichen ORR von 35 % bzw. 5 % in der Vimseltinib-Gruppe und der Placebo-Gruppe ausgegangen, unter Verwendung eines zweiseitigen exakten Fisher-Tests mit einer Fehlerquote von 5 % vom Typ I.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Zwischenanalysen: Es waren keine Interimsanalysen für diese Studie geplant.</p> <p>Kriterien für die Aussetzung oder einen vorzeitigen Abbruch der Studie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Neue Informationen über die Sicherheit oder Wirksamkeit des Studienmedikaments, die auf eine Änderung des bekannten Nutzen-Risiko-Profils des Wirkstoffs hinweisen, so dass das Nutzen-Risiko-Profil für die Studienteilnehmer nicht mehr akzeptabel ist. 2. Signifikanter Verstoß gegen die „Gute Klinische Praxis“ (Good Clinical Practice, GCP), der die Erreichung der primären Studienziele gefährdet oder die Sicherheit der Teilnehmer beeinträchtigt. 3. Der Sponsor kann die Studie aus Gründen, die nicht mit der Durchführung der Studie zusammenhängen, unterbrechen oder vorzeitig beenden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Für die Randomisierung und Zuweisung des Studienmedikaments wurde die IRT eingesetzt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Es erfolgte eine Randomisierung im Verhältnis von 2:1 (Vimseltinib versus Placebo).</p> <p>Die Randomisierung erfolgt stratifiziert nach Tumorlokalisation (untere Gliedmaßen vs. alle anderen) und Region (USA vs. Rest der Welt).</p>

Item ¹	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Die Studie erfolgte bis zum Ende von Teil 1 (randomisierte Studienphase) doppelblind.</p> <p>Die Randomisierung im Verhältnis 2:1 (Vimelitinib versus Placebo) erfolgte mittels IRT.</p> <p>Die Patienten, das gesamte Personal an den Studienzentren, einschließlich des Prüfarztes, der Standort-Monitor und das Studienteam waren zu Studienbeginn und während der randomisierten Phase verblindet. Ausgenommen waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliches Personal am Studienzentrum, für das die Information über die Verblindung notwendig ist, um die Sicherheit des Patienten bei einem lebensgefährlichen Ereignis zu gewährleisten • Jegliches Personal am Studienzentrum, für das die Information über die Verblindung notwendig ist, um die Sicherheit der Patientin und ihres Fötus im Falle einer Schwangerschaft zu gewährleisten • Anbieter, die für die Pharmakovigilanz verantwortlich sind, sowie behördliche Mitarbeiter beim Sponsor, um die Bearbeitung und Berichtsanforderungen von SUE zu gewährleisten • Personal der klinischen Lieferkette beim Sponsor und beim Lieferanten • Unverblindete Statistiker, welche die finale Randomisierungsliste erstellen, sowie die unverblinden Analysen für den Datenüberwachungsausschuss (data monitoring committee, DMC) • DMC • Anbieter, welche die Phamakokinetik sowie Biomarkerproben analysieren • Anbieter, welche die Pharmakokinetik-Populationsanalyse durchführen • IRT-Anbieter • Der Prüfarzt, der Teilnehmer, das Personal der Prüfstelle, der Monitor der Prüfstelle und das Studienteam wurden hinsichtlich der Behandlungszuweisung eines bestimmten Teilnehmers entblendet, wenn die Krankheit des Teilnehmers auf der Grundlage der IRR fortgeschritten war oder wenn der Teilnehmer Woche 25 erreicht und die Bewertungen am Ende von Teil 1 abgeschlossen hat.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Es wurde ein IRT für die Zuweisung des Studienpräparats verwendet.
11	Verblindung	

Item ¹	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Für Teil 1 (randomisierte Phase) der Studie gilt: a) ja b) ja c) ja Für Ausnahmen siehe Abschnitt 9. Entblindung während Teil 1 In Ausnahmefällen war eine Notfall-Entblindung während Teil 1 möglich, wenn nach Ansicht des Prüfers eine sofortige Entblindung der Behandlung für die weitere Behandlung des Teilnehmers erforderlich war. Teilnehmer, die aufgrund eines Notfalls entblindet werden, wurden dauerhaft aus der Studie ausgeschlossen. Dem Prüfer wurde empfohlen, sich vor der Entscheidung zur Entblindung mit dem Sponsor oder seinem Beauftragten in Verbindung zu setzen und die Situation des Teilnehmers zu erörtern. Darüber hinaus wurden Teilnehmer, bei denen vor Abschluss von Teil 1 (d. h. Woche 25) ein Fortschreiten der Erkrankung durch die IRR bestätigt wurde, entblindet. Entblindung am Ende des Besuchs von Teil 1 Nach Abschluss der Bewertungen am Ende von Teil 1 wurden die Teilnehmer, die mit dem offenen Teil der Studie (Teil 2) fortfahren wollten, entblindet. Sowohl ursprünglich auf Placebo als auch auf Vimsetinib randomisierte Studienteilnehmer erhielten in Teil 2 der Studie Vimsetinib.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Vimsetinib wurde in Form von Hartgelatinekapseln der Größe 4 verabreicht. Dabei waren 2 Dosisstärken verfügbar: 2 mg (blaue Kapsel) und 10 mg (weiße Kapsel). Vimsetinib wurde in 30er-Packungen aus hochdichtem Polyethylen mit Induktionsversiegelung / kindersicherem Verschluss geliefert. Jede Packung wurde gemäß den entsprechenden länderspezifischen Vorschriften etikettiert. Placebo wurde in gleichgroßen und farblich abgestimmten Kapseln verabreicht, wobei diese identisch zu Vimsetinib verpackt waren.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysierte Populationen <u>Intention-to-treat (ITT)-Population</u> Die ITT-Population besteht aus allen randomisierten Patienten. Die Analyse wurde entsprechend dem zugewiesenen Behandlungsschema durchgeführt. Die ITT-Population ist die primäre Analysepopulation für alle Analysen der Wirksamkeitsendpunkte.

	<p><u>Per-protocol (PP)-Population</u></p> <p>Die PP-Population besteht aus allen Patienten der ITT-Population mit mindestens einer IRR-Tumorbeurteilung nach der Baseline, die keine wichtigen Protokollabweichungen aufweisen. Die wichtigen Protokollabweichungen wurden in einem separaten Dokument vorab spezifiziert. Diese konnten Verstöße gegen wichtige Einschluss-/Ausschlusskriterien, die Nichteinhaltung der Studienbehandlung, die Einnahme der falschen Studienbehandlung oder die Einnahme verbotener Begleitmedikamente oder -therapien umfassen. Teilnehmer mit wichtigen Protokollabweichungen, die zum Ausschluss aus der PP-Population führten, wurden vor der Datenbank sperre identifiziert und dokumentiert.</p> <p>Die Analysen dieser Population basieren auf der randomisierten Behandlung. Die anhand der PP-Population durchgeführten Wirksamkeitsanalysen dienen unterstützend.</p> <p><u>Safety-Population</u></p> <p>Die Safety-Population besteht aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Die Analyse wird nach dem tatsächlich erhaltenen Behandlungsschema durchgeführt.</p> <p><u>Herangezogene Population zur Analyse patientenberichteter Endpunkte</u></p> <p>Für die Auswertung patientenberichteter Endpunkte wurden alle Patienten aus der ITT -Population herangezogen, die eine gültige Baseline- und mindestens eine Post-Baseline-Bewertung haben.</p> <p>Allgemeine Methoden</p> <p>Die Daten werden mittels zusammenfassender Tabellen sowie einzelner Patientenlisten dokumentiert. Kontinuierliche Variablen werden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst (Anzahl der Patienten, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum). Kategoriale Variablen werden mittels Häufigkeiten und Anteilen zusammengefasst. Die Ereigniszeitanalysen werden mittels Kaplan-Meier-Methodik, 25. Perzentil, 50. Perzentil (Median) und 75. Perzentil mit assoziiertem 2-seitigem 95 %-KI zusammengefasst.</p> <p>Sofern nicht anders angeben, muss der Ausgangswert der jüngste Wert vor Erhalt der ersten Dosis des Studienpräparats sein. Wenn eine Bewertung nicht vorliegt, so wird die letzte Bewertung vor dieser Visite verwendet.</p> <p>Die medizinische Vorgeschichte, UEs und gleichzeitige Prozeduren werden mittels MedDRA kodiert. Vorherige und begleitende Medikamente werden mit Hilfe des Arzneimittelwörterbuchs der WHO kodiert.</p> <p>Diese Studie wird in 2 Abschnitte unterteilt: den randomisierten, verblindeten Zeitraum und den offenen Teil, der nach der Entblindung der Studienbehandlung in Woche 25 stattfindet.</p>
--	--

Item ¹	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sofern nicht anders angegeben, werden die ITT- und PP-Sets für die Wirksamkeitsanalyse und das Safety-Set für die Sicherheitsanalyse verwendet.</p> <p>Analyse des primären Endpunktes</p> <p>Die ORR nach RECIST v1.1 in Woche 25 ist definiert als der Anteil der Patienten mit einer CR oder einer PR als Tumoransprechen in Woche 25 auf der Grundlage der IRR nach RECIST v1.1. Die ORR zu Woche 25 wird zwischen den beiden Behandlungsgruppen mit einem zweiseitigen CMH-Test verglichen, der nach den Randomisierungsstrata stratifiziert ist. Der Test wird bei einem Alpha-Niveau von 0,05 für die ITT-Population durchgeführt. Es wird ein 95 %-KI für den Anteil in jeder Behandlungsgruppe unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode sowie der Unterschied im Anteil und das zugehörige 95 %-Wald-KI vorgelegt. Als Sensitivitätsanalyse werden ein exakter Test nach Fisher und ein exakter 95 %-KI für den Unterschied im Anteil vorgelegt. Vollständiges und teilweises Ansprechen definieren das Ansprechen für den primären Endpunkt und zusätzliche Wirksamkeitsanalysen.</p> <p>Die Bestimmung des Gesamtansprechens für den entsprechenden Zeitpunkt basiert auf der Kombination aus einem Ansprechen der Zielläsionen und dem Vorhandensein oder Fehlen einer oder mehrerer neuer Läsionen gemäß RECIST v1.1.</p> <p>Analyse sekundärer Endpunkte</p> <p>Mehrere sekundäre Endpunkte (ROM, PROMIS-PF, NRS für stärkste Steifigkeit und EQ-5D-5L bzw. EQ-5D-5L VAS) werden mit einem MMRM unter Verwendung des Sandwich-Schätzers zur Schätzung der Varianz-Kovarianz-Matrix analysiert. Die abhängige Variable ist die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. Jedes dieser Modelle enthält feste Effekte für die Behandlungsgruppe, den Zeitpunkt, die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeitpunkt, den Stratifizierungsfaktor für die Region (USA vs. Rest der Welt), den Stratifizierungsfaktor für die Tumorlokalisation (untere Extremitäten vs. alle anderen) und den Ausgangswert des entsprechenden Endpunkts. Die statistischen Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen werden zum angegebenen Zeitpunkt durchgeführt. Nur bei der Analyse des ROM wird der Tumorort durch den Gelenktyp (Knie, Knöchel oder andere) ersetzt. Es wird eine unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Matrix verwendet. Wenn die unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Matrix nicht konvergiert kann, werden alternative Strukturen verwendet.</p> <p>Für die Endpunkte PROMIS-PF, stärkste Steifigkeit und ROM werden Responder-Analysen auf der Grundlage der jeweiligen</p>

Item ¹	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mittels Evidera-Analyse ermittelten MID des jeweiligen Endpunkts durchgeführt.</p> <p>Die Analysen der sekundären Endpunkte beschränken sich auf Daten aus Teil 1 und konzentrieren sich auf Vergleiche zwischen Patienten, die Vimseltinib erhielten, und Patienten, die in diesem Zeitraum Placebo erhielten. Die Ausnahme von dieser Regel ist die Dauer des Ansprechens.</p> <p>Die primäre Analysepopulation stellt die ITT-Population dar. Die Analysen können auch für die PP-Population durchgeführt werden, wenn der Anteil der Patienten aus der ITT-Population, die aus der PP-Population ausgeschlossen werden, 5 % übersteigt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für den primären Endpunkt, sowie für die wichtigen sekundären Endpunkte waren für die folgenden Variablen Subgruppenanalysen präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (weiblich versus männlich) • Alter (≥ 18 Jahre bis < 50 Jahre versus ≥ 50 Jahre bis < 65 Jahre versus ≥ 65 Jahre) • Subtyp der Krankheit (nodulär/lokalisiert versus diffus) • Lage des Tumors (untere Gliedmaßen versus alle anderen Gliedmaßen) • Erkrankungen an großen Gelenken (Schulter, Ellbogen, Hüfte oder Knie) versus Erkrankung an kleinen Gelenken (andere Gelenke als Schulter, Ellbogen, Hüfte oder Knie) • Erkrankung im Bereich des Knies (ja versus nein) • Frühere Operationen (ja versus nein) • Vorherige Behandlung mit Imatinib/Nilotinib (ja versus nein) • Standort in den USA (ja versus nein) • Standort in Europa (ja versus nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ol style="list-style-type: none"> randomisiert wurden, tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	<ol style="list-style-type: none"> Es wurden 123 Patienten 2:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> - Vimseltinib-Gruppe: 83 Patienten - Placebo-Gruppe: 40 Patienten Es erhielten 122 Patienten die tatsächlich geplante Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> - Vimseltinib-Gruppe: 83 Patienten - Placebo-Gruppe: 39 Patienten In der Analyse des primären Zielkriteriums wurden 123 Patienten berücksichtigt: <ul style="list-style-type: none"> - Vimseltinib-Gruppe: 83 Patienten - Placebo-Gruppe: 40 Patienten

Item ¹	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Teil 1 der Studie (randomisierte Studienphase):</p> <p><u>Vimseitinib:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Behandlungsabbrüche gesamt (n = 9) <ul style="list-style-type: none"> - UE (n = 4) - Rücktritt durch Teilnehmer (n = 3) - Anderer Grund (n = 2) <p><u>Placebo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Behandlungsabbrüche gesamt (n = 5) <ul style="list-style-type: none"> - Rücktritt durch Teilnehmer (n = 3) - Progressive Krankheit nach IRR (n = 1) - Entscheidung des Prüfarztes (n = 1) <p>Teil 2 der Studie (einarmige Studienphase):</p> <p>72 Patienten, die in Teil 1 der Studie Vimseitinib erhalten haben, erhielten Vimseitinib weiterhin in Teil 2.</p> <p>35 Patienten, die in Teil 1 der Studie Placebo erhalten haben, erhielten Vimseitinib weiterhin in Teil 2. Bei einem der Patienten kam es in Teil 1 zu einem Fortschreiten der Erkrankung, sodass er frühzeitig in Teil 2 überging.</p> <p><u>Vimseitinib (unverblindet), zuvor Vimseitinib in Teil 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Behandlungsabbrüche gesamt (n = 12) <ul style="list-style-type: none"> - Rücktritt durch Teilnehmer (n = 8) - UE (n = 2) - Tod (n = 1) - Entscheidung des Prüfarztes (n = 1) <p><u>Vimseitinib (unverblindet), zuvor Placebo in Teil 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Behandlungsabbrüche gesamt (n = 7) <ul style="list-style-type: none"> - Rücktritt durch Teilnehmer (n = 5) - Nichteinhaltung der Studienmedikation (n = 1) - Entscheidung des Prüfarztes (n = 1)
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Erster Patient eingeschlossen: 15.10.2021</p> <p>Letzter Patient eingeschlossen: 21.02.2023</p> <p>Abschluss des primären Endpunkts: 22.08.2023</p> <p>Für den Studienbericht herangezogener Datenschnitt: 22.08.2023</p> <p>Datum des Studienberichtes: 22.03.2024</p> <p>Geplantes Studienende: Juli 2026</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend.

1) nach CONSORT 2010.

Item ¹	Charakteristikum	Studieninformation
ALT: Alanin-Aminotransferase; ALP: alkalische Phosphatase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BPI: Brief Pain Inventory; CGIC: Clinician Global Impression of Change; CGIS: Clinician Global Impression of Severity; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CR: vollständiges Ansprechen (complete response); CSF1: koloniestimulierender Faktor 1 (colony stimulating factor 1); CSF1R: CSF1-Rezeptor; DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response); DMC: Datenüberwachungsausschuss (data monitoring committee); EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension Five-Level; EOT: Ende der Behandlung (end of treatment); FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; GCP: gute klinische Praxis (Good Clinical Practice); GCT-TS: Riesenzelltumor der Sehnenscheide (giant-cell tumors of the tendon sheath); ICF: Einverständniserklärung nach Aufklärung (informed consent form); INR: International Normalized Ratio; IRR: unabhängige radiologische Überprüfung (independent radiological review); IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LLN: untere Grenze der Norm (lower limit of normal); MID: minimale bedeutsame Differenz (minimum important difference); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; mRECIST: modifizierter RECIST; MRT: Magnetresonanztomographie; NASH: nichtalkoholische Steatohepatitis; NRS: numerische Bewertungsskala (numeric rating scale); OCT2: organischen Kationentransporters 2 (organic cation transporter); ORR: objektive Ansprechrate; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PP: Per-protocol; PR: partielles Ansprechen (partial response); PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; PROMIS-PF: PROMIS Physical Function; PVNS: pigmentierte villonoduläre Synovialitis; QTc: frequenzkorrigierte QT-Zeit; QTcF: QT-Zeit, korrigiert mit der Fridericia-Formel; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ROM: Bewegungsumfang (range of motion); SUE: schwerwiegendes UE; TDS: Gewebeschadens-Score (Tissue Damage Score); TGCT: tenosynovialer Riesenzelltumor (Tenosynovial Giant Cell Tumour); TVS: Tumor-Volumen-Score; UE: unerwünschtes Ereignis; UK: Vereinigtes Königreich (United Kingdom); ULN: obere Grenze der Norm (upper limit of normal); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); VAS: visuelle Analogskala; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)		

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

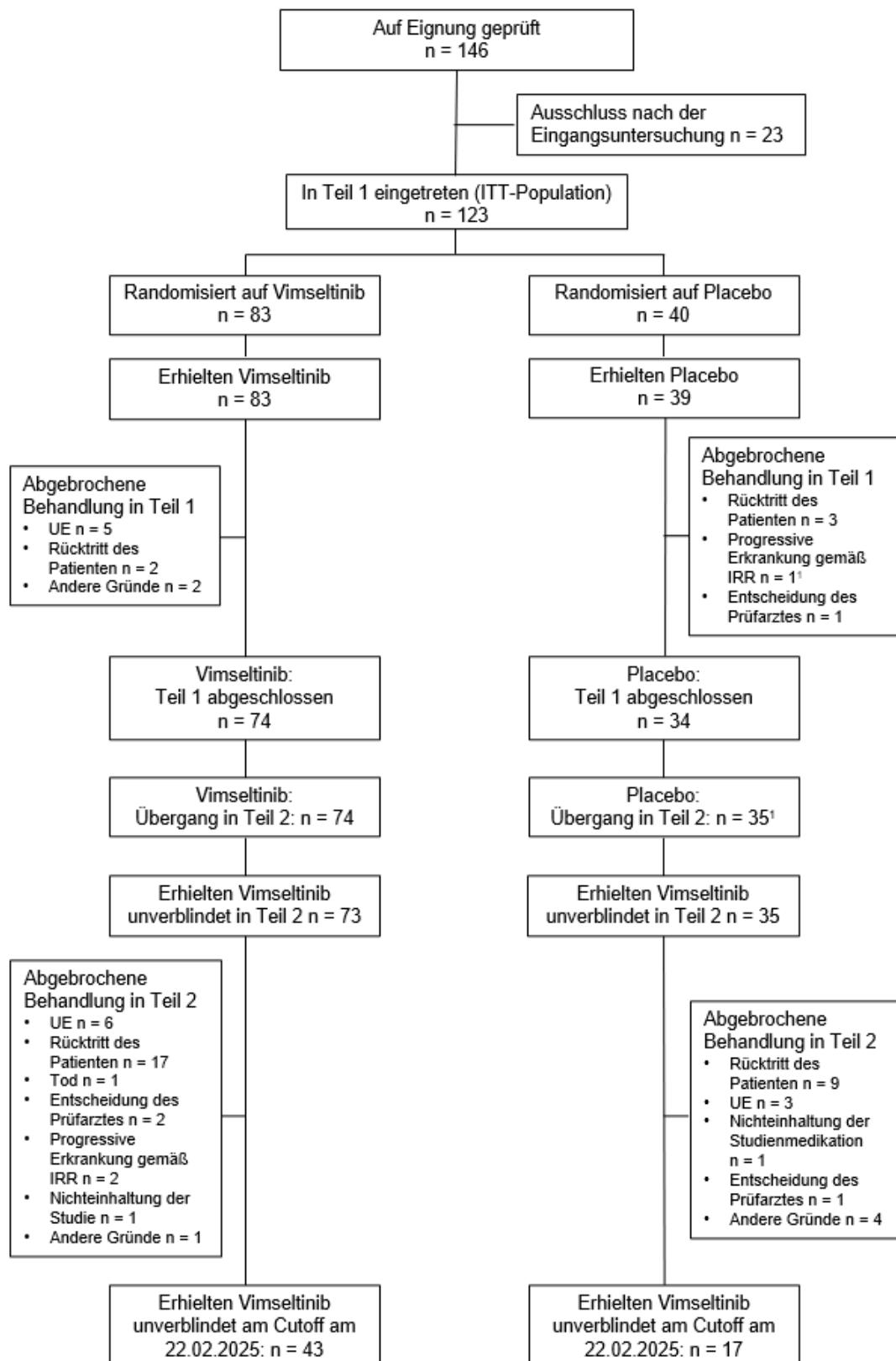


Abbildung 4-11: Patientenfluss der Studie MOTION gemäß dem Datenschnitt vom 22.02.2025
1) In der Placebo-Gruppe erlitt ein Patient eine Progression der Erkrankung in Teil 1 der Studie und ging somit vorzeitig in Teil 2 der Studie über.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-129 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MOTION

Studie: MOTION

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Studienbericht:</u> Vimsetinib (DCC-3014) Study Number DCC-3014-03-001 Clinical Study Report: A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Vimsetinib to Assess the Efficacy and Safety in Patients with Tenosynovial Giant Cell Tumor (MOTION).	A
<u>Studienprotokoll:</u> Vimsetinib (DCC-3014) Study Number DCC-3014-03-001 Clinical Study Protocol: A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Vimsetinib to Assess the Efficacy and Safety in Patients with Tenosynovial Giant Cell Tumor (MOTION).	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
 nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die folgenden Angaben beziehen sich auf Teil 1 der Studie MOTION und somit auf die randomisierte Studienphase (Baseline bis Woche 25), da die Ergebnisse aus diesem Zeitraum für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Die Ergebnisse der anschließenden einarmigen Studienphase werden ausschließlich ergänzend im vorliegenden Dossier dargestellt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja unklar nein

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

Die Randomisierung erfolgte mittels Interactive Response Technology (IRT).
A, B

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja unklar nein

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte mittels IRT.
A, B

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In Teil 1 der Studie MOTION waren alle Patienten sowie das gesamte Studienpersonal, einschließlich des Prüfarztes, des Studienmonitors und des Studienteams, gegenüber der Studienmedikation verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In Teil 1 der Studie MOTION waren alle Patienten sowie das gesamte Studienpersonal, einschließlich des Prüfarztes, des Studienmonitors und des Studienteams, gegenüber der Studienmedikation verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise in den vorliegenden Quellen auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

A, B

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie MOTION wurde die Randomisierung mittels IRT durchgeführt. Während der für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen doppelblinden Phase der Studie (Teil 1 der Studie) waren alle Patienten sowie das gesamte Studienpersonal, einschließlich des Prüfarztes, des Studienmonitors und des Studienteams, gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte erfolgte ergebnisunabhängig. Zudem gibt es keine Hinweise auf sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse geführt haben könnten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird daher als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Angaben beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, auf Teil 1 der Studie MOTION und somit auf die Randomisierte Studienphase (Baseline bis Woche 25).

Endpunkt: Schmerzen gemessen mittels BPI**1. Verblindung der Endpunktterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten sowie das gesamte Studienpersonal, einschließlich des Prüfarztes, des Studienmonitors und des Studienteams, waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Vimseltinib und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Die Vimseltinib- bzw. Placebo-Kapseln waren farb- und formgleich sowie von gleicher Größe. Die Randomisierung erfolgte mittels IRT.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Für die Auswertung wurde die ITT-Population herangezogen. Diese besteht aus allen randomisierten Patienten. Die Analyse wurde entsprechend dem zugewiesenen Behandlungsschema durchgeführt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Alle Patienten sowie das gesamte Studienpersonal, einschließlich des Prüfarztes, des Studienmonitors und des Studienteams, waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Darstellung erfolgt

ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zudem liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

Endpunkt: Körperliche Funktionsfähigkeit gemessen mittels PROMIS-PF**1. Verblindung der Endpunktterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten sowie das gesamte Studienpersonal, einschließlich des Prüfarztes, des Studienmonitors und des Studienteams, waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Vimseltinib und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Die Vimseltinib- bzw. Placebo-Kapseln waren farb- und formgleich sowie von gleicher Größe. Die Randomisierung erfolgte mittels IRT.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Für die Auswertung wurde die ITT-Population herangezogen. Diese besteht aus allen randomisierten Patienten. Die Analyse wurde entsprechend dem zugewiesenen Behandlungsschema durchgeführt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Alle Patienten sowie das gesamte Studienpersonal, einschließlich des Prüfarztes, des Studienmonitors und des Studienteams, waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Darstellung erfolgt

ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zudem liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

Endpunkt: Bewegungsumfang (range of motion, ROM) des betroffenen Gelenks**1. Verbindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten sowie das gesamte Studienpersonal, einschließlich des Prüfarztes, des Studienmonitors und des Studienteams, waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Vimseltinib und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Die Vimseltinib- bzw. Placebo-Kapseln waren farb- und formgleich sowie von gleicher Größe. Die Randomisierung erfolgte mittels IRT.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Für die Auswertung wurde die ITT-Population herangezogen. Diese besteht aus allen randomisierten Patienten. Die Analyse wurde entsprechend dem zugewiesenen Behandlungsschema durchgeführt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Alle Patienten sowie das gesamte Studienpersonal, einschließlich des Prüfarztes, des Studienmonitors und des Studienteams, waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Darstellung erfolgt

ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zudem liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

Endpunkt: Steifigkeit gemessen mittels der numerischen Bewertungsskala (NRS) für stärkste Steifigkeit**1. Verblindung der Endpunktterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten sowie das gesamte Studienpersonal, einschließlich des Prüfärztes, des Studienmonitors und des Studienteams, waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Vimseltinib und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Die Vimseltinib- bzw. Placebo-Kapseln waren farb- und formgleich sowie von gleicher Größe. Die Randomisierung erfolgte mittels IRT.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Für die Auswertung wurde die ITT-Population herangezogen. Diese besteht aus allen randomisierten Patienten. Die Analyse wurde entsprechend dem zugewiesenen Behandlungsschema durchgeführt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Alle Patienten sowie das gesamte Studienpersonal, einschließlich des Prüfärztes, des Studienmonitors und des Studienteams, waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Darstellung erfolgt

ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zudem liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

Endpunkt: Schweregrad der Erkrankung gemessen mittels PGIS**1. Verblindung der Endpunktterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten sowie das gesamte Studienpersonal, einschließlich des Prüfarztes, des Studienmonitors und des Studienteams, waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Vimseltinib und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Die Vimseltinib- bzw. Placebo-Kapseln waren farb- und formgleich sowie von gleicher Größe. Die Randomisierung erfolgte mittels IRT.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Für die Auswertung wurde die ITT-Population herangezogen. Diese besteht aus allen randomisierten Patienten. Die Analyse wurde entsprechend dem zugewiesenen Behandlungsschema durchgeführt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Alle Patienten sowie das gesamte Studienpersonal, einschließlich des Prüfarztes, des Studienmonitors und des Studienteams, waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Darstellung erfolgt

ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zudem liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

Endpunkt: Veränderung des Gesundheitszustandes gemessen mittels PGIC**1. Verblindung der Endpunktterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten sowie das gesamte Studienpersonal, einschließlich des Prüfarztes, des Studienmonitors und des Studienteams, waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Vimseltinib und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Die Vimseltinib- bzw. Placebo-Kapseln waren farb- und formgleich sowie von gleicher Größe. Die Randomisierung erfolgte mittels IRT.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Für die Auswertung wurde die ITT-Population herangezogen. Diese besteht aus allen randomisierten Patienten. Die Analyse wurde entsprechend dem zugewiesenen Behandlungsschema durchgeführt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Alle Patienten sowie das gesamte Studienpersonal, einschließlich des Prüfarztes, des Studienmonitors und des Studienteams, waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Darstellung erfolgt

ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zudem liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D-5L VAS**1. Verblindung der Endpunktterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten sowie das gesamte Studienpersonal, einschließlich des Prüfarztes, des Studienmonitors und des Studienteams, waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Vimseltinib und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Die Vimseltinib- bzw. Placebo-Kapseln waren farb- und formgleich sowie von gleicher Größe. Die Randomisierung erfolgte mittels IRT.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Für die Auswertung wurde die ITT-Population herangezogen. Diese besteht aus allen randomisierten Patienten. Die Analyse wurde entsprechend dem zugewiesenen Behandlungsschema durchgeführt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Alle Patienten sowie das gesamte Studienpersonal, einschließlich des Prüfarztes, des Studienmonitors und des Studienteams, waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Darstellung erfolgt

ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zudem liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

Endpunkt: Tumoransprechen**1. Verblindung der Endpunktterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten sowie das gesamte Studienpersonal, einschließlich des Prüfarztes, des Studienmonitors und des Studienteams, waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Vimseltinib und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Die Vimseltinib- bzw. Placebo-Kapseln waren farb- und formgleich sowie von gleicher Größe. Die Randomisierung erfolgte mittels IRT.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

, Für die Auswertung wurde die ITT-Population herangezogen. Diese besteht aus allen randomisierten Patienten. Die Analyse wurde entsprechend dem zugewiesenen Behandlungsschema durchgeführt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

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

Objektive Ansprechrate (ORR)

niedrig

hoch

Dauer des Ansprechend (DOR)

niedrig

hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Alle Patienten sowie das gesamte Studienpersonal, einschließlich des Prüfarztes, des Studienmonitors und des

Studienteams, waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Darstellung erfolgt ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zudem liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.
Darüber hinaus ist das Verzerrungspotenzial für das Tumoransprechen auch nach dem Ende der randomisierten Studienphase als gering einzustufen, da dieses anhand prädefinierter, klinischer Parameter erhoben wird. Somit bestehen keine Hinweise auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse des Tumoransprechens bzw. der Dauer des Ansprechens aufgrund der aufgehobenen Verblindung nach Woche 25.

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunktterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten sowie das gesamte Studienpersonal, einschließlich des Prüfärztes, des Studienmonitors und des Studienteams, waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Vimseltinib und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Die Vimseltinib- bzw. Placebo-Kapseln waren farb- und formgleich sowie von gleicher Größe. Die Randomisierung erfolgte mittels IRT.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Für die Auswertung wurde die Safety-Population herangezogen. Die Safety-Population besteht aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Die Analyse wird nach dem tatsächlich erhaltenen Behandlungsschema durchgeführt. Da mit Ausnahme eines Patienten in der Placebo-Gruppe alle Patienten mindestens eine Dosis der ihnen per Randomisierung zugeordneten Studienbehandlung erhalten haben, wird das ITT-Prinzip hier als hinreichend adäquat umgesetzt angesehen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es gab keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

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

Jegliche UEs	<input checked="" type="checkbox"/> niedrig	<input type="checkbox"/> hoch
SUEs	<input checked="" type="checkbox"/> niedrig	<input type="checkbox"/> hoch
UEs nach Schweregrad	<input checked="" type="checkbox"/> niedrig	<input type="checkbox"/> hoch
Abbrüchen d. Studienmedikation aufgrund von UEs	<input checked="" type="checkbox"/> niedrig	<input type="checkbox"/> hoch
Todesfälle aufgrund von UEs	<input checked="" type="checkbox"/> niedrig	<input type="checkbox"/> hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Alle Patienten sowie das gesamte Studienpersonal, einschließlich des Prüfärztes, des Studienmonitors und des Studienteams, waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Darstellung erfolgt ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zudem liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

- ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).
- unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblendet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblenden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblendet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen werden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**

- nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunktterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrnden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunkt spezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Analysen

Siehe separates Dokument „2025-10-30_Modul4A_Vimseinib_Anhang4-G“.