

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Nirogacestat (Desmoid-Tumor, fortgeschritten)

Vom 2. April 2026

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	16
4.	Verfahrensablauf	16
5.	Beschluss	18
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	27
B.	Bewertungsverfahren.....	28
1.	Bewertungsgrundlagen	28
2.	Bewertungsentscheidung	28
2.1	Nutzenbewertung	28
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	29
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	30
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	36
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	36
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37
5.1	Stellungnahme der SpringWorks Therapeutics Ireland.....	37
5.2	Stellungnahme der Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.	81
5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	87
5.4	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	102

D.	Anlagen	106
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	106

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbsatz SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Nirogacestat am 15. Oktober 2025 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 13. Oktober 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Nirogacestat zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Januar 2026 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G25-29) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Nirogacestat nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nirogacestat (Ogsiveo) gemäß Fachinformation

Ogsiveo als Monotherapie wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. April 2026):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

¹ Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nirogacestat wie folgt bewertet:

Erwachsene mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung von Nirogacestat für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern, die Ergebnisse der Studie DeFi vorgelegt.

Die Studie DeFi ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie, in der Nirogacestat mit Placebo verglichen wurde. Im Anschluss an die doppelblinde Phase konnten die Patientinnen und Patienten in die Open-Label-Phase übergehen.

Die Studie hat im Mai 2019 begonnen und wurde im Oktober 2024 beendet. Sie wurde in 52 Studienzentren und 7 Ländern (Nordamerika und Europa) durchgeführt.

In die Studie wurden Erwachsene mit fortschreitenden Desmoidtumoren eingeschlossen, die innerhalb von 12 Monaten vor der Screening-Visite eine Progression von $\geq 20\%$ gemäß RECIST v1.1 aufwiesen.

Die 142 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden 1:1 in den Nirogacestat-Arm (N=72) und Placebo-Arm (N=70) randomisiert. Es wurde nach der Zieltumorlokalisation intra-abdominal vs. extra-abdominal stratifiziert.

Neben dem primären Endpunkt progressionsfreies Überleben wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die Studie DeFi liegen die Daten des finalen Datenschnittes der doppelblinden Phase vom 07.04.2022 vor, der für die Nutzenbewertung herangezogen wird.

Mortalität

Todesfälle

Für den Endpunkt Mortalität wurden die Todesfälle jeglicher Ursache im Rahmen der Nebenwirkungen kontinuierlich erfasst. Das Gesamtüberleben war in der Studie DeFi operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod.

Es trat ein Todesfall im Placebo-Arm auf.

Für die Mortalität liegt kein signifikanter Unterschied vor.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in der Studie DeFi definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der Feststellung einer radiographischen Progression oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintrat, basierend auf dem Zeitpunkt der bildgebenden Dokumentation einer Krankheitsprogression gemäß den RECIST- (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, Version 1.1) Kriterien.

Mit dem fünften Protokollamendment (09.02.2021) wurde die radiographische Progression um die klinische Progression ergänzt. Das Auftreten oder die Verschlechterung von Symptomen, die zu einer globalen Verschlechterung des Gesundheitszustands führten und

damit den Abbruch der Studienbehandlung sowie den Beginn einer anschließenden Therapie zur Folge hatten, wurde als Progress bewertet. Konkrete Kriterien, anhand derer das Prüfpersonal diese klinische Progression definitiv feststellen sollte, wurden jedoch nicht näher spezifiziert. Zudem ist unklar, inwieweit alle Personen hinsichtlich einer klinischen Progression bewertet wurden, da das Amendment ca. 21 Monate nach Einschluss der ersten Person eingeführt wurde.

Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgte zum einen nach RECIST-Kriterien und damit mittels bildgebender Verfahren. Zum anderen wurde die Krankheitsprogression als klinische Progression erhoben, deren vorliegende Operationalisierung und damit einhergehende Aussagekraft jedoch unklar ist.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Tumorumfolum, ergänzend

Der Endpunkt Veränderung des Tumorumfums wurde als sekundärer Endpunkt für die Studie Defi präspezifiziert und später zu einem explorativen Endpunkt geändert. Der Endpunkt war operationalisiert als Volumenänderung des größten Zieltumors gegenüber Baseline, gemessen mit volumetrischer MRT. In der Studie Defi zeigte sich zu Zyklus 7 eine Reduktion des Tumorumfums unter Nirogacestat im Vergleich zu Placebo.

Bei der vorliegenden Krankheit sind die Tumore punktuell sichtbar. Hinsichtlich des patientenrelevanten Nutzens stehen vorliegend jedoch weniger die Veränderung des Tumorumfums für sich im Vordergrund, sondern vielmehr klinische Veränderungen, vor allem Funktionsverbesserungen und Schmerzreduktion. Dies geht auch aus den entsprechenden Stellungnahmen der klinischen Experten hervor. Die reine Veränderung des Tumorumfums ist nicht per se patientenrelevant. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Veränderung des Tumorumfums werden nur ergänzend dargestellt.

Symptomatik

GODDESS-DTSS/-DTIS

Die GÖunder/DTRF DESmoid Symptom/Impact Scale (GODDESS) ist ein Instrument, welches krankheitsspezifisch zur Quantifizierung von Symptomen von Desmoidtumoren sowie deren Auswirkungen auf Patientinnen und Patienten entwickelt wurde.

Für die GODDESS-DTSS wurden in der Nutzenbewertung der „gewichtete DTSS-Gesamtscore“ und der Domänenscore „intra-abdominale Symptome“ berücksichtigt.

Die Responderanalysen Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den gewichteten DTSS-Gesamtscore zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Nirogacestat.

Für die GODDESS-DTIS wurden die 3 Domänenscores „Körperliche Funktion“, „Schlaf“ und „Emotion“ berücksichtigt. Es lagen keine Auswertungen zu den Einzelitems „Körperwahrnehmung“, „Selbstbewusstsein“ und „Alltägliche praktische Herausforderungen“ vor.

In der Responderanalyse Zeit bis zur ersten Verschlechterung zeigt sich für die Domänenscores „Körperliche Funktion“ und „Schlaf“ jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zugunsten von Nirogacestat.

In der Subgruppenanalyse wurde für die körperliche Funktion eine Effektmodifikation für die Merkmale „Tumorlokalisation“ und „jegliche vorherige Therapie“ beobachtet. Bei Personen mit extra-abdominaler Manifestation ergab sich ein Vorteil für Nirogacestat, während bei intra-abdominaler Manifestation kein Unterschied gezeigt wurde. Bei Personen mit jeglicher vorheriger Therapie lag ein Vorteil vor, während bei keiner vorherigen Therapie kein Unterschied bestand. Diese Effektmodifikationen zeigen sich nicht bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten. Die Merkmale werden im Rahmen der Gesamtabwägung nicht weiter berücksichtigt.

Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF)

Schmerz wurde in der Studie Defi über den BPI-SF-Fragebogen erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verschlechterung, für die zwei Skalen „Beeinträchtigung durch den Schmerz“ und „Schmerzintensität“ berücksichtigt.

Dabei zeigt sich für die Subskala „Beeinträchtigung durch den Schmerz“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nirogacestat.

EORTC QLQ-C30

Die Symptomatik wurde erhoben anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30. Für die Nutzenbewertung wird die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen.

Bei der Responderanalyse zeigte sich für die Symptomskalen „Übelkeit und Erbrechen“, „Appetitverlust“ und „Diarrhö“ jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil für Nirogacestat. Für die Symptomskala „Obstipation“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nirogacestat.

Desmoidtumor-bedingte Krankheitssymptome (erhoben mittels PGIS)

Für die mittels PGIS erhobenen Desmoidtumor-bedingten Krankheitssymptome zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verbesserung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nirogacestat.

Allgemeiner Gesundheitszustand (erhoben mittels PGIC)

Für den mittels PGIC erhobenen Gesundheitszustand zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nirogacestat.

In der Subgruppenanalyse wurde eine Effektmodifikation für das Merkmal „Alter“ (< 35 Jahre und ≥ 35 Jahre) beobachtet. Bei Personen < 35 Jahre ergab sich ein Vorteil für Nirogacestat, während bei Personen ≥ 35 Jahre kein Unterschied gezeigt werden konnte. Diese Effektmodifikation zeigt sich nicht bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten. Das Merkmal wird im Rahmen der Gesamtabwägung nicht weiter berücksichtigt.

Zusammenfassend liegen in der Endpunktkategorie Morbidität positive Effekte auf die überwiegende Anzahl der erhobenen Endpunkte, mit zudem teils deutlichem Ausmaß, vor. Es ist jedoch zu beachten, dass einige Symptome über mehrere Erhebungsinstrumente doppelt erfasst wurden. Die Nachteile, die aus den Symptomskalen hervorgehen, zeigen sich auch in den Analysen der Sicherheitsendpunkte und könnten somit Nebenwirkungen von Nirogacestat widerspiegeln. Zusammenfassend lässt sich ein Vorteil für die Behandlung mit Nirogacestat hinsichtlich der Morbidität feststellen, dessen Ausmaß insgesamt als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde erhoben anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 Für die Nutzenbewertung wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen.

Bei der Responderanalyse zeigte sich für die Funktionsskala „Körperliche Funktion“ ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem Vorteil für Nirogacestat.

Insgesamt zeigt sich durch eine Behandlung mit Nirogacestat ein Vorteil bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie DeFi traten bei nahezu allen Patientinnen und Patienten im Kontroll-Arm und allen Patientinnen und Patienten im Interventions-Arm ein UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE)

Hinsichtlich der SUE liegt kein signifikanter Unterschied vor.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte schwere UE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil.

UE von besonderem Interesse

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Diarrhö

Für die Endpunkte „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Diarrhö“ liegen statistisch signifikante Nachteile vor.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen zeigen sich durch die Behandlung mit Nirogacestat negative Effekte. Diese sind durch Nachteile bei den schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen wegen UE gekennzeichnet. Im Detail zeigen sich zudem Nachteile bei den Endpunkten „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Diarrhö“.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Nirogacestat zur Behandlung von fortgeschrittenen Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern, liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der doppelblinden RCT DeFi vor, in der Nirogacestat gegenüber Placebo verglichen wurde.

Für die Mortalität liegt kein signifikanter Unterschied vor.

Die Morbidität wurde mittels GODDESS-DTSS, GODDESS-DTIS, BPI-SF, PGIC, PGIS und EORTC QLQ-C30 erhoben. Es liegen Vorteile in der überwiegenden Anzahl der erhobenen Endpunkte der Morbidität vor. Es ist jedoch zu beachten, dass einige Symptome über mehrere Erhebungsinstrumente doppelt erfasst wurden. Die Nachteile, die aus den Symptomskalen hervorgehen, zeigen sich auch in den Analysen der Sicherheitsendpunkte und könnten somit Nebenwirkungen von Nirogacestat widerspiegeln. Angesichts der positiven Effekte mit teils deutlichem Ausmaß lässt sich ein Vorteil für die Behandlung mit Nirogacestat hinsichtlich der Morbidität feststellen, dessen Ausmaß insgesamt als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Durch eine Behandlung mit Nirogacestat zeigt sich ein Vorteil in der körperlichen Funktion bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Bei den Nebenwirkungen traten unter der Behandlung mit Nirogacestat schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE auf. Im Detail zeigen sich Nachteile bei den Endpunkten „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Diarrhö“. In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen wird ein Nachteil festgestellt.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten liegen teils deutliche Vorteile in der Endpunktkategorie Morbidität und ebenso ein Vorteil in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Demgegenüber liegen Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen vor. In einer Abwägungsentscheidung zum Ausmaß des Zusatznutzens gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Nirogacestat zur Behandlung von fortgeschrittenen Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern, ein geringer Zusatznutzen im Vergleich zu Placebo vorliegt.

Für Nirogacestat zur Behandlung von fortgeschrittenen Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern, wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

Aussagekraft der Nachweise

Die randomisierte, doppelblinde Studie DeFi bildet die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird, aufgrund der Rücklaufquoten der Fragebögen, die bereits früh rückläufig waren, jeweils als hoch eingestuft. Daher können auch nur kurz- und mittelfristige Effekte von Nirogacestat bewertet werden.

Zudem wird von einer eingeschränkten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. In der Studie DeFi wurde ein Vergleich gegenüber Placebo durchgeführt. Die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften führen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens aus, dass Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungskontext mit Multikinase-Inhibitoren behandelt werden. Zudem ist der Wirkstoff Sorafenib zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenen Desmoidtumoren, nachgewiesenem Krankheitsprogress und Behandlungsbedürftigkeit, seit August 2024 im Off-Label-Use verordnungsfähig (vgl. Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie).

Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagekraft einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Ogsiveo mit dem Wirkstoff Nirogacestat.

Ogsiveo wurde als Orphan Drug zugelassen.

Der Wirkstoff Nirogacestat als Monotherapie wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern.

Für die Nutzenbewertung von Nirogacestat liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der RCT DeFi vor.

Für die Mortalität liegt kein signifikanter Unterschied vor.

Die Morbidität wurde mittels GODDESS-DTSS, GODDESS DTIS, BPI-SF, PGIC, PGIS und EORTC QLQ-C30 erhoben. Es liegen Vorteile in der überwiegenden Anzahl der erhobenen Endpunkte vor. Es ist jedoch zu beachten, dass einige Symptome über mehrere Erhebungsinstrumente doppelt erfasst wurden. Die Nachteile, die aus den Symptomskalen hervorgehen, zeigen sich auch in den Analysen der Sicherheitsendpunkte und könnten somit Nebenwirkungen von Nirogacestat widerspiegeln. Angesichts der positiven Effekte mit teils deutlichem Ausmaß, lässt sich ein Vorteil für die Behandlung mit Nirogacestat hinsichtlich der Morbidität feststellen, dessen Ausmaß insgesamt als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Es zeigt sich ein Vorteil in der körperlichen Funktion bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Unter der Behandlung mit Nirogacestat traten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE und im Detail UE von besonderem Interesse auf. Hinsichtlich der Nebenwirkungen wird ein Nachteil festgestellt.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten liegen teils deutliche Vorteile in der Endpunktkategorie Morbidität und ebenso ein Vorteil in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Demgegenüber liegen Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen vor. In einer Abwägungsentscheidung zum Ausmaß des Zusatznutzens gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Nirogacestat ein geringer Zusatznutzen im Vergleich zu Placebo vorliegt.

Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch insgesamt mit Unsicherheiten behaftet ist. Es liegen methodische Limitationen und Unsicherheiten hinsichtlich der Anteilswerte der Desmoidtumoren, die sich zudem ausschließlich auf vollstationäre Patientinnen und Patienten beziehen, im ICD-10-Code D48.1 vor. Zudem wurden Patienten, die bereits länger als 5 Jahre erkrankt sind, nicht berücksichtigt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ogsiveo (Wirkstoff: Nirogacestat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Januar 2026):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ogsiveo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Nirogacestat soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Desmoidtumoren erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Informationsmaterial für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis), zur Verfügung zu stellen.

Das Informationsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum potenziellen Risiko von embryo-fetaler Toxizität.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2026).

Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nirogacestat	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nirogacestat	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365,0	730 x 300 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke

ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Erwachsene mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nirogacestat 150 mg	56 FTA	21 213,56 €	1,77 €	1 208,22 €	20 003,57 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2026

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie

aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet

zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

2.6 Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Ogsiveo handelt es sich um ein nach dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel. Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 hat der G-BA festzustellen, ob die klinischen Prüfungen des Arzneimittels zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Basis für die Berechnung sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V i.V.m § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossier in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der Unternehmer Sponsor war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteil-

nehmerinnen und -teilnehmer beträgt entsprechend der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers < 5 % (4,3%).

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu insgesamt 3 Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet mit einem Anteil von insgesamt 4,3 % Studienteilnehmenden an deutschen Prüfstellen vor.

Dabei ergeben sich in Bezug auf eine der Studien (Studie 14-C-0007) Unsicherheiten, ob der pharmazeutische Unternehmer an der Studie beteiligt war. Zudem wurden im Abgleich mit dem CTD weitere Studien identifiziert, welche der Zulassungsbehörde für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels übermittelt wurden.

Unter Berücksichtigung der Studien, für die bereits Angaben vorliegen, beträgt der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V weniger als 5 %.

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 13. Oktober 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nirogacestat beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Januar 2026 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Februar 2026.

Die mündliche Anhörung fand am 23. Februar 2026 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 13. März 2026 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. März 2026 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. April 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	13. Januar 2026	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	18. Februar 2026	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. Februar 2026	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. März 2026; 18. März 2026	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. März 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. April 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 2. April 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Nirogacestat (Desmoidtumor, fortgeschritten)

Vom 2. April 2026

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. April 2026 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. März 2026 (BAnz AT 06.05.2026 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden in alphabetischer Reihenfolge Angaben zu dem Wirkstoff Nirogacestat wie folgt eingefügt:

Nirogacestat

Beschluss vom: 2. April 2026

In Kraft getreten am: 2. April 2026

BAnz AT 19.05.2026 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. August 2025):

Ogsiveo als Monotherapie wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. April 2026):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Nirogacestat ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V.m. § 5 Absatz 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Nirogacestat:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

Erwachsene mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteile in den Endpunkten körperliche Funktion, Schlaf, Beeinträchtigung durch den Schmerz, Obstipation und im DTSS-Gesamtscore, im PGIC und im PGIS. Nachteile beim Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen und Diarrhö.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil bei der körperlichen Funktion.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile bei den schweren UE und den Therapieabbrüchen.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie DeFi: RCT der Phase III, Nirogacestat vs. Placebo

Mortalität

Endpunkt	Nirogacestat		Placebo		Nirogacestat vs. Placebo
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^a [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
Gesamtüberleben					
	70	n. a. [n. a.; n. a.] 0 (0)	72	n. a. [n. a.; n. a.] 1 (1)	n. a.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)^d					
Qualifizierte klinische oder radiographische	70	n. a. [n. a.; n. a.] 12 (17)	72	n. a. [n. a.; n. a.] 37 (51)	0,29 [0,15; 0,55]; < 0,0001

² Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Januar 2026) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 13. März 2026, sofern nicht anders indiziert.

Progression oder Tod					
Radiographische Progression oder Tod	70	n. a. [n. a.; n. a.] 11 (16)	72	n. a. [n. a.; n. a.] 31 (43)	0,31 [0,15; 0,62]; 0,0002
Qualifizierte klinische Progression oder Tod	70	n. a. [n. a.; n. a.] 1 (1)	72	n. a. [n. a.; n. a.] 7 (10)	0,14 [0,02; 1,10]; 0,014
GODDESS-DTSS (Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 % Skalenspannweite)					
Gewichtete DTSS-Gesamtscore ^e	70	n. a. [10,9; n. a.] 26 (37)	72	4,4 [2,37; n. a.] 40 (56)	0,50 [0,30; 0,84]; 0,004
Intra-abdominale Symptome ^f	70	n. a. [1,64; n. a.] 12 (17)	72	3,52 [0,76; n. a.] 15 (21)	– 0,95 [0,41; 2,22]; 0,45
GODDESS-DTIS (Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 % Skalenspannweite)					
Körperliche Funktion	70	n. a. [n. a.; n. a.] 16 (23)	72	8,54 [6,18; 14,7] 35 (49)	– 0,33 [0,18; 0,6]; < 0,0001
Schlaf	70	n. a. [8,28; n. a.] 28 (40)	72	7,36 [3,84; 11,1] 39 (54)	0,57 [0,34; 0,94]; – 0,01
Emotion	70	n. a. [6,44; n. a.] 30 (43)	72	4,67 [2,83; 17,5] 37 (51)	– 0,61 [0,38; 1,01]; 0,03
BPI-SF (Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 % Skalenspannweite)					
Beeinträchtigung durch d. Schmerz	70	n. a. [n. a.; n. a.] 12 (17)	72	n. a. [n. a.; n. a.] 22 (31)	– 0,47 [0,23; 0,96]; 0,02
Schmerzintensität	70	n. a. [n. a.; n. a.] 11 (16)	72	n. a. [n. a.; n. a.] 19 (26)	– 0,50 [0,24; 1,06]; 0,03
PGIC (Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 % Skalenspannweite)					
	70	22,3 [3,75; n. a.] 32 (46)	72	4,86 [3,48; 8,28] 47 (65)	0,53 ^g [0,33; 0,86]; 0,004 AD = 17,4 Monate
PGIS					
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 % Skalenspannweite					
	70	n.a. [n.a.; n.a.] 20 (29)	72	11,96 [6,64; n.a.] 29 (40)	0,58 [0,32; 1,03]; 0,03
Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 15 % Skalenspannweite					
	70	1,84 [0,92; 2,79] 49 (70)	72	10,12 [2,99; n. a.] 34 (47)	2,01 [1,24; 3,27]; 0,002

					AD = 8,3 Monate
EORTC QLQ-C30: Symptomskalen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)					
Obstipation	70	n. a. [n. a.; n. a.] 16 (23)	72	n. a. [4,40; n. a.] 27 (38)	– 0,49 [0,26; 0,92]; 0,01
Fatigue	70	1,84 [0,95; 4,63] 48 (69)	72	2,76 [1,84; 5,55] 45 (63)	– 1,05 [0,66; 1,65]; – 0,42
Übelkeit und Erbrechen	70	0,92 [0,92; 2,73] 51 (73)	72	21,0 [9,20; n. a.] 28 (39)	– 3,00 [§] [1,80; 5,00]; < 0,0001 AD = 20,1 Monate
Schmerz	70	n. a. [7,49; n. a.] 28 (40)	72	6,44 [3,48; n. a.] 36 (50)	– 0,62 [0,37; 1,05]; – 0,04
Dyspnoe	70	19,3 [7,33; n. a.] 31 (44)	72	11,0 [6,57; n. a.] 27 (38)	1,07 [0,63; 1,82]; – 0,40
Schlaflosigkeit	70	23,0 [6,44; n. a.] 28 (40)	72	18,4 [6,44; n. a.] 28 (39)	0,88 [0,52; 1,52]; 0,33
Appetitverlust	70	6,44 [1,84; n. a.] 37 (53)	72	n. a. [8,54; n. a.] 23 (32)	– 1,96 [1,13; 3,41]; 0,01
Diarrhö	70	0,92 [0,92; 1,84] 55 (79)	72	9,23 [5,72; n. a.] 32 (44)	– 3,58 [2,20; 5,84]; < 0,0001 AD = 8,3 Monate

Endpunkt	Nirogacestat		Placebo		Nirogacestat vs. Placebo
	N	Mittelwert [SD] n (%)	N	Mittelwert [SD] n (%)	Differenz LSM [95%-KI] p-Wert ^b
Tumorzusatz (Veränderung zu Zyklus 7), ergänzend					
Tumorzusatz zu Baseline (ml)	70	302,3 (423,1) 55 (78,6)	72	308,6 (340,1) 55 (76,4)	-
Veränderungen zu Baseline (%) LS Mean [95%-KI]		-108,4 [-176,4; -40,3]		-28,2 [-96,5; 40,2]	-80,2 [-170,9; 10,5]; 0,04

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Nirogacestat		Placebo		Nirogacestat vs. Placebo
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^a [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
EORTC QLQ-C30: Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)					
Allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität	70	6,21 [2,83; 18,9] 41 (59)	72	6,47 [3,71; 11,0] 40 (56)	0,95 [0,60; 1,50]; 0,41
Kognitive Funktion	70	4,86 [2,79; 17,5] 40 (57)	72	12,0 [5,42; 16,6] 32 (44)	1,35 [0,83; 2,19]; 0,11
Emotionale Funktion	70	13,8 [6,44; n. a.] 34 (49)	72	8,28 [3,90; 16,5] 36 (50)	0,77 [0,48; 1,25]; 0,15
Körperliche Funktion	70	n. a. [n. a.; n. a.] 16 (23)	72	8,38 [7,39; 18,8] 33 (46)	0,38 [0,21; 0,70]; 0,001
Rollenfunktion	70	19,3 [4,67; n. a.] 32 (46)	72	7,56 [4,67; 20,3] 37 (51)	0,75 [0,46; 1,23]; 0,12
Soziale Funktion	70	6,44 [3,45; n. a.] 38 (54)	72	5,55 [3,52; 8,54] 39 (54)	0,87 [0,54; 1,40]; 0,28

Nebenwirkungen

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms	Nirogacestat		Placebo		Nirogacestat vs. Placebo
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	69	0,10 [0,03; 0,16] 69 (100)	72	0,26 [0,10; 0,30] 69 (96)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	69	n. a. [n. a.; n. a.] 14 (20)	72	n. a. [21,3; n. a.] 8 (11)	1,77 [§] [0,74; 4,26]; 0,10
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)	69	17,5 [3,32; 27,6] 38 (55)	72	n. a. [21,3; n. a.] 12 (17)	3,80 [1,98; 7,31]; < 0,0001
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	69	n. a. [n. a.; n. a.] 16 (23)	72	n. a. [22,7; n. a.] 2 (3)	8,26 [§] [1,90; 36,0]; 0,0004

Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	69	n. a. [n. a.; n. a.] 16 (23)	72	n. a. [n. a.; n. a.] 4 (6)	4,56 ^g [1,52; 13,7]; 0,002
Diarrhö	69	n. a. [n. a.; n. a.] 11 (16)	72	n. a. [21,3; n. a.] 1 (1)	11,5 ^g [1,48; 89,5]; 0,002
a Das HR wurde aus dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt. Es wurde die „Exact Method for Ties“ verwendet. Die Stratifizierung erfolgt nach der Tumorlokalisation. b Der pharmazeutische Unternehmer legt einen p-Wert aus einem einseitigen stratifizierten Log-Rank-Test ($\alpha = 0,025$) vor. p-Werte unter 0,025 werden als statistisch signifikant angesehen. c Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung. d Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, Modul 4 e Der „Gewichtete DTSS-Gesamtscore“ berücksichtigt die Items 1 bis 7, wobei die Schmerzskala (Item 1 bis 3) gemittelt in die Berechnung des DTSS-Gesamtscore einbezogen wird. f Der Domänenscore „Intra-abdominale Symptome“ basiert auf den Items 9 bis 11 der GODDESS-DTSS; die Beantwortung erfolgte nur durch Personen, welche die entsprechende Tumorlokalisation in Item 8 gewählt haben. g Es liegt eine statistisch signifikante Verletzung der Proportional-Hazards-Annahme vor. Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminiologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; k. A. = keine Angabe; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. a. = nicht anwendbar; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = Preferred Term; SD = Standardabweichung; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs. = versus					

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern

ca. 350 bis 630 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ogsiveo (Wirkstoff: Nirogacestat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Januar 2026):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ogsiveo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Nirogacestat soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Desmoidtumoren erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Informationsmaterial für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inklusive Patientenausweis), zur Verfügung zu stellen.

Das Informationsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum potenziellen Risiko von embryo-fetaler Toxizität.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nirogacestat	260 760,82 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 1. Februar 2026)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

6. Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Ogsiveo handelt es sich um ein ab dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer beträgt < 5 Prozent.

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. April 2026 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. April 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 19.05.2026 B3

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Nirogacestat zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. Oktober 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Nirogacestat eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. Januar 2026 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nirogacestat (Desmoid-Tumor, fortgeschritten)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Nirogacestat
- **Handelsname:** Ogsiveo
- **Therapeutisches Gebiet:** Desmoid-Tumor (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** SpringWorks Therapeutics Ireland Limited
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2025-10-15-D-1255

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.10.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.01.2026
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.02.2026
- **Beschlussfassung:** Anfang April 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO;
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 584,09 kB)

Modul 2

(PDF 349,82 kB)

Modul 3

(PDF 1,36 MB)

Modul 4

(PDF 13,19 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4

(PDF 40,06 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1271/>

15.01.2026 - Seite 1 von 4

Anhang 4-H zu Modul 4

(PDF 91,95 MB)

Anhang 4-I zu Modul 4

(PDF 670,92 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.01.2026 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 2,47 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 279,90 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 205,20 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.02.2026
 - Mündliche Anhörung: 23.02.2026
- Bitte melden Sie sich bis zum 16.02.2026 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word
(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.02.2026** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nirogacestat - 2025-10-15-D-1255*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 23.02.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.02.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang April 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 23. Februar 2026 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Nirogacestat

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
SpringWorks Therapeutics Ireland	04.02.2026
Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.	04.02.2026
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	04.02.2026
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	04.02.2026

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
SpringWorks Therapeutics Ireland						
Frau Dr. Henkel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Hoffmann	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Osowski	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Waldenmaier	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.						
Herr Dr. Sehn	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Voss	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Herr Prof. Dr. Kasper	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Herden	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der SpringWorks Therapeutics Ireland

Datum	05.02.2026
Stellungnahme zu	Nirogacestat/Ogsiveo®
Stellungnahme von	SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 15. Januar 2026 ist im Rahmen der Bewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V die Nutzenbewertung vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für den Wirkstoff Nirogacestat (Ogsiveo®) veröffentlicht worden. Nirogacestat hat am 17.10.2019 eine Orphan Drug Designation (EU/3/19/2214) von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) erhalten, welche durch die Europäische Kommission bestätigt wurde [1]. Die Zulassung erfolgte am 14.08.2025 [2]. Nirogacestat ist die erste zugelassene und somit die einzige echte Therapieoption (first-in-class) für Patienten mit fortschreitende Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung benötigen. Als erstes Medikament in dieser Indikation hat es einen umfassenden Zulassungsprozess durchlaufen, der eine sorgfältige Überprüfung der vorhandenen Evidenz umfasst. Seit der Zulassung von Nirogacestat haben Patienten damit erstmals die Möglichkeit auf eine evidenzgeprüfte medikamentöse Therapie zurückzugreifen, weshalb Nirogacestat eine bedeutende Versorgungslücke schließt. Bei Desmoidtumoren handelt es sich um sehr selten auftretende Weichgewebstumoren, die meist sporadisch entstehen und vorwiegend	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
im abdominalen Bereich und an den Extremitäten lokalisiert sind [3]. Aufgrund ihres fortschreitenden Charakters und der lokalen Aggressivität werden Desmoidtumoren von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in die Kategorie der intermediären Weichteiltumoren eingeteilt, die sich durch ein tiefes infiltratives Wachstum und eine hohe lokale Rezidivrate auszeichnen, jedoch nicht metastasieren [4]. Desmoidtumoren weisen eine sehr patientenindividuelle Symptomlast auf Das klinische Krankheitsbild von Desmoidtumoren ist sehr heterogen. Insbesondere bei intraabdominaler Tumorlokalisation können durch Verdrängung und Wachstumsdruck lebenswichtige Strukturen beeinträchtigt werden [5-7]. Dies kann zu starken Schmerzen, Funktionseinschränkungen, Nervenschäden, Organkompression sowie Darmverschluss oder Perforationen führen und dadurch die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen oder sogar zum Tod führen [3; 5; 8-10]. Die klinische Manifestation von Desmoidtumoren ist hochgradig patientenindividuell und wird maßgeblich durch die Lokalisation des Tumors beeinflusst. Dies spiegelt sich auch in der unterschiedlichen	

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gewichtung der Schlüsselsymptome durch die Patienten wider [8; 11; 12]. Insbesondere an den Extremitäten lokalisierte Desmoidtumoren können für die Betroffenen sichtbare Entstellungen bedeuten [11]. Während einige Patienten die Unsicherheit eines inkonsistenten Tumorwachstums, verbunden mit der Angst vor einem Progress oder Rezidiv per se als bedrohlich empfinden (und daher eine Reduktion des Tumorumfanges als primäres Therapieziel priorisieren), spielt für andere Patienten eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik oder Funktionalität eine zentrale Rolle [11; 12]. Darüber hinaus kann je nach Tumorlokalisation das Risikomanagement einer Kompression oder Perforation angrenzender Strukturen klinisch im Vordergrund stehen [11; 13]. Diese Variabilität der Symptome unterstreicht die zentrale Bedeutung patientenberichteter Endpunkte (Patient-Reported Outcomes, PROs) in der Therapieevaluation. Zu den primären Therapiezielen in dem vorliegenden Anwendungsgebiet zählen somit die lokale Kontrolle des Tumors sowie die Linderung von Symptomen mit dem Ziel der vollständigen Beschwerdefreiheit und dem Erhalt der Funktionsfähigkeit. Die Variabilität der Symptome wird durch die Erfassung von Symptomverschlechterung und -verbesserung anhand verschiedener Endpunkte in der Zulassungsstudie von Nirogacestat ausführlich adressiert. Dabei ist auch die Erfassung der Tumorprogression und	

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
progressionsfreies Überleben (PFS) im betrachteten Anwendungsgebiet von Relevanz. Progression und Ansprechen in Form einer Tumorrückbildung haben einen direkten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Größere Tumoren sind häufig auch mit einer größeren Symptomlast (z. B Schmerz) verbunden [11]. Aus diesem Grund wird gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ein Ausbleiben einer Verschlechterung der Symptome und die damit verbundene Aufrechterhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität durch die Progressionsfreiheit als patientenrelevant eingestuft. Umfassende Wirksamkeit von Nirogacestat über alle relevanten Endpunkte Die Studienergebnisse der Zulassungsstudie DeFi zeigen signifikante Vorteile von Nirogacestat bei PFS, Gesamtansprechrates, Reduktion des Tumolvolumens, Schmerzen, Funktionsfähigkeit und Lebensqualität. Nirogacestat führt somit zu einer messbaren Verringerung des Tumolvolumens und verbessert die Symptome und die Lebensqualität. Besonders hervorzuheben sind die im Dossier dargestellten Verbesserungen der PROs, die aufgrund der hohen Symptomlast der Erkrankung für Patienten mit Desmoidtumoren von großer Bedeutung sind. Nirogacestat bedient entsprechend die primären Therapieziele im	

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anwendungsgebiet, was seinen besonderen therapeutischen Wert unterstreicht. DeFi-Studie bietet die höchste Evidenzstufe Die Nutzenbewertung von Nirogacestat stützt sich auf die höchste Evidenzstufe: die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie DeFi. Die DeFi-Studie adressiert die Heterogenität der Symptome, indem sie diese über ein umfassendes Spektrum an relevanten Endpunkten abbildet. Die Studie belegt statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile in patientenrelevanten Endpunkten, die von ihrem Ausmaß zum Teil erheblich sind. Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) bestätigte explizit, dass keine Unsicherheiten bezüglich der günstigen Effekte bestehen, und akzeptierte die Studie als alleinige pivotale Evidenz für diese Orphan-Erkrankung ohne zugelassene Therapieoptionen. Zu den folgenden Punkten aus der am 15.01.2026 veröffentlichten Nutzenbewertung möchte SpringWorks Therapeutics (ein Healthcare-Unternehmen von Merck) Stellung beziehen: 1. Analysen zur Zeit bis Verbesserung um $\geq 15\%$ bei patientenrelevanten Endpunkten sind im vorliegenden Anwendungsgebiet zusätzlich von Relevanz. Die Studienergebnisse bestätigen den Therapieeffekt von	

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nirogacestat hinsichtlich einer Verbesserung von Symptomen und Lebensqualität 2. Die Lebensqualität ist adäquat in der GODDESS-DTIS-Skala dargestellt 3. Das Verzerrungspotential der Studie DeFi auf Endpunktebene ist adäquat im Kontext einer seltenen Erkrankung mit schwerer Symptomatik 4. Gebündelte methodische Erläuterungen und Datennachreichungen • Details der Methodik der Proportional-Hazard-Annahme (PHA, Proportional Hazards Assumption) • Daten zur Beobachtungsdauer der Unerwünschten Ereignisse (Studie DeFi) • Nachreichung Ereigniszeitanalyse der Systemorganklasse (SOC) Untersuchungen (Grad ≥ 3) • Nachreichung Ereigniszeitanalysen des Patients Global Impression of Severity (PGIS) Unter Berücksichtigung der mit dem Dossier zur Nutzenbewertung und im Rahmen der Stellungnahme vorgelegten Informationen sieht SpringWorks Therapeutics (ein Healthcare-Unternehmen von Merck) einen Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen. Erstmals kann bei	

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren eine Reduktion von Tumorgröße und Progression sowie eine Verbesserung der Symptome erreicht werden. Dies stellt einen therapeutischen Durchbruch für eine Patientenpopulation dar, der bislang keine zugelassene wirksame systemische Behandlungsoption zur Verfügung stand. Dem gegenüber steht ein günstiges Sicherheitsprofil. Die unter Nirogacestat auftretenden Nebenwirkungen sind überwiegend reversibler Natur und klinisch beherrschbar. Auch die EMA hat im Rahmen der Zulassungsbewertung explizit bestätigt, dass der substanzielle therapeutische Nutzen das Risiko in Form der beobachteten unerwünschten Ereignisse deutlich überwiegt. Das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis unterstreicht somit den erheblichen Zusatznutzen von Nirogacestat für Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.34	1. Analysen der PROs zur Zeit bis Verbesserung um $\geq 15\%$ sind zusätzlich relevant G-BA: „Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet weiterhin zu erwartenden progredienten Krankheitsverlaufs, wird die Zeit bis zur Verschlechterung als relevante Auswertung für die Nutzenbewertung angesehen.“ <u>Position SpringWorks Therapeutics (ein Healthcare-Unternehmen von Merck):</u> Verbesserung von Lebensqualität und Symptomen bis hin zur Symptommfreiheit ist ein wichtiges Therapieziel Obwohl es sich beim vorliegenden Anwendungsgebiet um eine fortschreitende Erkrankung handelt, ist der natürliche Krankheitsverlauf hochgradig heterogen und reicht von rascher Progression bis hin zu langfristiger Stabilität. Bei Patienten mit	<u>Morbidität</u> <i>Symptomatik</i> GODDESS-DTSS/-DTIS Die GOunder/DTRF DEsmoid Symptom/Impact Scale (GODDESS) ist ein Instrument, welches krankheitsspezifisch zur Quantifizierung von Symptomen von Desmoidtumoren sowie deren Auswirkungen auf Patientinnen und Patienten entwickelt wurde. Für die GODDESS-DTSS wurden in der Nutzenbewertung der „gewichtete DTSS-Gesamtscore“ und der Domänenscore „intra-abdominale Symptome“ berücksichtigt. Die Responderanalysen Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den gewichteten DTSS-Gesamtscore zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Nirogacestat. Für die GODDESS-DTIS wurden die 3 Domänenscores „Körperliche Funktion“, „Schlaf“ und „Emotion“ berücksichtigt. Es lagen keine Auswertung zu den Einzelitems „Körperwahrnehmung“,

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	geringer Tumordynamik (langsam oder nicht wachsender Tumor) kann eine wirksame Therapie daher nicht nur eine Stabilisierung, sondern auch eine symptomatische Verbesserung erzielen [11; 14]. Die Behandlungsziele für Patienten mit Desmoidtumoren sollten entsprechend ganzheitlich adressiert werden und über klinische und radiologische Vorteile hinausgehen, um auch Verbesserungen in den für die Patienten am relevantesten Symptomen berücksichtigen [11; 15]. Der Erfolg einer Intervention misst sich entsprechend nicht allein an der Verzögerung oder Verhinderung der Krankheitsprogression und der Symptomverschlechterung, sondern im Gesamtbild zusätzlich an einer tatsächlichen Verbesserung der teils erheblichen Symptomatik. Eine ausschließliche Betrachtung und Bewertung von Unterschieden in der <i>Zeit bis zur Verschlechterung</i> ist daher als unzureichend zu betrachten, um eine Therapie in ihrer Gänze zu bewerten.	„Selbstbewusstsein“ und „Alltägliche praktische Herausforderungen“ vor. In der Responderanalyse Zeit bis zur ersten Verschlechterung zeigt sich für die Domänenscores „Körperliche Funktion“ und „Schlaf“ jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zugunsten von Nirogacestat. In der Subgruppenanalyse wurde für die körperliche Funktion eine Effektmodifikation für die Merkmale „Tumorklassifikation“ und „jegliche vorherige Therapie“ beobachtet. Bei Personen mit extra-abdominaler Manifestation ergab sich ein Vorteil für Nirogacestat, während bei intra-abdominaler Manifestation kein Unterschied gezeigt wurde. Bei Personen mit jeglicher vorheriger Therapie lag ein Vorteil vor, während bei keiner vorherigen Therapie kein Unterschied bestand. Diese Effektmodifikationen zeigen sich nicht bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten. Die Merkmale werden im Rahmen der Gesamtabwägung nicht weiter berücksichtigt. <i>Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF)</i> Schmerz wurde in der Studie Defi über den BPI-SF-Fragebogen erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verschlechterung, für die zwei

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Psychosoziale Outcomes verbessern sich auch bei progredienten Krankheiten im Verlauf der Behandlung Die Diagnose einer Tumorerkrankung stellt für Betroffene eine erhebliche psychosoziale Belastung dar, deren Ausprägung sich jedoch im Krankheitsverlauf verändern kann. Eine systematische Übersichtsarbeit zu Sarkom-Patienten belegt eindeutig, dass sich psychosoziale Outcomes (Angst, Depression, Sorgen, Lebensqualität) über den Behandlungsverlauf verbessern können [16]. Diese Evidenz unterstreicht, dass Verbesserungen psychosozialer Outcomes bei fortschreitenden Tumorerkrankungen möglich sind und ein realistisches Therapieziel darstellen. Die Symptome von Desmoidtumoren können erheblichen Einfluss auf den Alltag und die Lebensqualität von betroffenen Patienten ausüben, eine Verbesserung dieser Situation ist demnach ein erklärtes Therapieziel, vor allem im Hinblick auf die heterogene Krankheitsdynamik von Desmoidtumoren. Die im Dossier dargestellten Analysen für die <i>Zeit bis zur Verbesserung</i> bilden diese klinisch relevanten Verbesserungsdynamiken ab, die für	Skalen „Beeinträchtigung durch den Schmerz“ und „Schmerzintensität“ berücksichtigt. Dabei zeigt sich für die Subskala „Beeinträchtigung durch den Schmerz“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nirogacestat. <i>EORTC QLQ-C30</i> Die Symptomatik wurde erhoben anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30. Für die Nutzenbewertung wird die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen. Bei der Responderanalyse zeigte sich für die Symptomskalen „Übelkeit und Erbrechen“, „Appetitverlust“ und „Diarrhö“ jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil für Nirogacestat. Für die Symptomskala „Obstipation“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nirogacestat. <i>Desmoidtumor-bedingte Krankheitssymptome (erhoben mittels PGIS)</i> Für die mittels PGIS erhobenen Desmoidtumor-bedingten Krankheitssymptome zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verbesserung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nirogacestat.

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten von hoher Bedeutung sind. Für eine vollständige Bewertung des Zusatznutzens ist daher neben den Ergebnissen der <i>Zeit bis zur Verschlechterung</i> auch das Heranziehen der Analysen zur Verbesserung unter Nirogacestat von großer Bedeutung. Studienergebnisse belegen Verbesserungen unter Nirogacestat Nirogacestat ist die einzige zugelassene Therapieoption, die statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserungen im PFS, Ansprechen, Schmerz, der physischen Funktion sowie in weiteren spezifischen Symptomen und der Lebensqualität nachweisen konnte [11]. Die in Modul 4 berichteten Ergebnisse der DeFi-Studie zeigen den Nutzen von Nirogacestat für eine Verbesserung der Krankheitslast in den Domänen Morbidität und Lebensqualität, welcher anhand mehrerer patientenrelevanter, valider Instrumente nachgewiesen wurde. Den statistisch signifikanten Analysen aus Modul 4 ist zudem zu entnehmen, dass deutlich mehr Patienten unter	<i>Allgemeiner Gesundheitszustand (erhoben mittels PGIC)</i> Für den mittels PGIC erhobenen Gesundheitszustand zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nirogacestat. In der Subgruppenanalyse wurde eine Effektmodifikation für das Merkmal „Alter“ (< 35 Jahre und ≥ 35 Jahre) beobachtet. Bei Personen < 35 Jahre ergab sich ein Vorteil für Nirogacestat, während bei Personen ≥ 35 Jahre kein Unterschied gezeigt werden konnte. Diese Effektmodifikation zeigt sich nicht bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten. Das Merkmal wird im Rahmen der Gesamtabwägung nicht weiter berücksichtigt. Zusammenfassend liegen in der Endpunktkategorie Morbidität positive Effekte auf die überwiegende Anzahl der erhobenen Endpunkte, mit zudem teils deutlichem Ausmaß, vor. Es ist jedoch zu beachten, dass einige Symptome über mehrere Erhebungsinstrumente doppelt erfasst wurden. Die Nachteile, die aus den Symptomskalen hervorgehen, zeigen sich auch in den Analysen der Sicherheitsendpunkte und könnten somit Nebenwirkungen von Nirogacestat widerspiegeln. Zusammenfassend lässt sich ein Vorteil für die Behandlung mit Nirogacestat hinsichtlich der Morbidität feststellen, dessen Ausmaß insgesamt als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nirogacestat von einer Verbesserung von Symptomen berichten als von einer Verschlechterung. Durch eine ausschließliche Betrachtung der Symptomverschlechterungen würden somit relevante Erkenntnisse verloren gehen, die die Wirksamkeit von Nirogacestat adäquat charakterisieren. Bei der Bewertung der Studienergebnisse ist zu berücksichtigen, dass das Vorliegen einer klinischen Symptomatik kein Einschlusskriterium darstellte. Umso bemerkenswerter ist es, dass dennoch zahlreiche Wirksamkeitsindikatoren positive Ergebnisse zeigten. Aus ethischen Gründen war es nicht vertretbar, das Auftreten von Komplikationen – wie etwa Kompressionserscheinungen oder funktionelle Einschränkungen infolge progredienten Tumorwachstums – als Einschlusskriterium zu definieren. Eine Studienkonzeption, die Patienten zunächst einer Placebobehandlung unterzieht und das Abwarten einer symptomatischen Verschlechterung erfordert, wäre mit dem Patientenwohl nicht vereinbar gewesen. Vielmehr entspricht es	<u>Lebensqualität</u> <i>EORTC QLQ-C30</i> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde erhoben anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 Für die Nutzenbewertung wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen. Bei der Responderanalyse zeigte sich für die Funktionsskala „Körperliche Funktion“ ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem Vorteil für Nirogacestat. Insgesamt zeigt sich durch eine Behandlung mit Nirogacestat ein Vorteil bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dem Behandlungsparadigma, eine therapeutische Intervention frühzeitig bei gesicherter Progression einzuleiten. Übersicht der Ergebnisse Zeit bis zur Verbesserung aus Modul 4 Die Analysen der <i>Zeit bis zur Verbesserung</i> zeigen statistisch signifikante Effekte zugunsten von Nirogacestat in den folgenden patientenberichteten Endpunkten: - GODDESS-DTSS <i>Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 15 %</i> für - o Gesamtscore der Symptome - o Gesamtscore der Symptome – 5 Items - o Gesamtscore der Symptome – Durchschnitt - o Domänenscore Schmerz - o Domänenscore extra-abdominale Symptome - BPI-SF <i>Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 15 %</i> - o BPI-SF stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden - o Beeinträchtigung durch den Schmerz	

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) <i>Zeit bis zur Verbesserung um 10 Punkte</i> ○ Symptomskala Schmerz - PGIC <i>Zeit bis zu jeglicher Verbesserung</i> - EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) <i>Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte</i> ○ Emotionale Funktion <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aufgrund der Relevanz von Symptomverbesserungen, die im vorliegenden Anwendungsgebiet als wichtiges Behandlungsziel definiert werden, sollten zusätzlich zu der <i>Zeit bis zur Verschlechterung</i>, auch die Ereigniszeitanalysen für die <i>Zeit bis zur Verbesserung</i> der patientenrelevanten PRO-Endpunkte für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Nirogacestat bewirkt statistisch signifikante Verbesserungen der Symptomatik bei Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, welche für eine ganzheitliche Betrachtung zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden sollten.	

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 22	2. Die Lebensqualität ist adäquat in der GODDESS-DTIS dargestellt und kann zur Evaluierung des Zusatznutzens herangezogen werden G-BA: „Aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der sozialen Dimension, welche integraler Bestandteil des multidimensionalen Konstrukts der Lebensqualität ist, wird der Endpunkt abweichend von der Einschätzung des pU der Endpunktkategorie „Morbidity“ zugeordnet.“ <u>Position SpringWorks Therapeutics (ein Healthcare-Unternehmen von Merck):</u> Das GODDESS Instrument dient der Quantifizierung von Symptomen bei Patienten mit Desmoidtumoren und misst deren Auswirkungen auf das tägliche Leben. Zur Beurteilung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird im vorliegenden Dossier die GODDESS-Desmoid Tumor Impact Scale (DTIS) verwendet, welche spezifisch für diesen Zweck entwickelt wurde [17]. Die DTIS umfasst 17 Items, die die Auswirkungen der	GODDESS-DTSS/-DTIS Die GOunder/DTRF DEsmoid Symptom/Impact Scale (GODDESS) ist ein Instrument, welches krankheitsspezifisch zur Quantifizierung von Symptomen von Desmoidtumoren sowie deren Auswirkungen auf Patientinnen und Patienten entwickelt wurde. Für die GODDESS-DTSS wurden in der Nutzenbewertung der „gewichtete DTSS-Gesamtscore“ und der Domänenscore „intra-abdominale Symptome“ berücksichtigt. Die Responderanalysen Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den gewichteten DTSS-Gesamtscore zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Nirogacestat. Für die GODDESS-DTIS wurden die 3 Domänenscores „Körperliche Funktion“, „Schlaf“ und „Emotion“ berücksichtigt. Es lagen keine Auswertung zu den Einzelitems „Körperwahrnehmung“, „Selbstbewusstsein“ und „Alltägliche praktische Herausforderungen“ vor. In der Responderanalyse Zeit bis zur ersten Verschlechterung zeigt sich für die Domänenscores „Körperliche Funktion“ und „Schlaf“ jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zugunsten von Nirogacestat.

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	krankheitsspezifischen Symptome auf das tägliche Leben, basierend auf den letzten sieben Tagen, messen. Im eingereichten Dossier wurden die präspezifizierten und validierten Items (14 der insgesamt 17 Items) ausgewertet. Items 9, 10 und 11 werden als Einzelitems betrachtet und somit keiner spezifischen Domäne zugeteilt. Da diese drei Items psychometrisch nicht validiert wurden, waren sie kein Teil der präsentierten Analysen im Nutzenbewertungsdossier [17]. Domänenscores des GODDESS-DTIS sind geeignet, um soziale Auswirkungen krankheitsspezifischer Symptome zu erfassen: Körperliche Funktionsbeeinträchtigungen (Items 1,2 und 6 - 8) zählen laut Gounder <i>et al.</i> (2020) zu den am häufigsten genannten Belastungen bei Patienten mit Desmoidtumoren [18]. Sie umfassen Einschränkungen der Beweglichkeit, Schwierigkeiten bei alltäglichen Aktivitäten und eine reduzierte Leistungsfähigkeit, was sich unmittelbar auf die soziale Teilhabe auswirkt. Viele Betroffene berichteten im Rahmen der Konzeptinterviews bei der Entwicklung des GODDESS, dass Schmerz oder Funktionsverluste dazu führten,	In der Subgruppenanalyse wurde für die körperliche Funktion eine Effektmodifikation für die Merkmale „Tumorlokalisierung“ und „jegliche vorherige Therapie“ beobachtet. Bei Personen mit extra-abdominaler Manifestation ergab sich ein Vorteil für Nirogacestat, während bei intra-abdominaler Manifestation kein Unterschied gezeigt wurde. Bei Personen mit jeglicher vorheriger Therapie lag ein Vorteil vor, während bei keiner vorherigen Therapie kein Unterschied bestand. Diese Effektmodifikationen zeigen sich nicht bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten. Die Merkmale werden im Rahmen der Gesamtabwägung nicht weiter berücksichtigt.

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dass sie Aktivitäten vermeiden, nicht mehr an sozialen Ereignissen teilnehmen oder berufliche und familiäre Rollen nicht mehr im gleichen Umfang erfüllen können. Dies verstärkt Gefühle des Rückzugs und die Abhängigkeit von Unterstützung im Alltag. Die Validierungsstudie bestätigt die Relevanz körperlicher Einschränkungen, da die Physical-Functioning-Skala des GODDESS-DTIS eng mit globalen Lebensqualitätsmaßen korreliert und Veränderungen über die Zeit sensitiv abbildet. Dies zeigt, dass die erfassten Einschränkungen ein zentraler Faktor sozialer Beeinträchtigung sind [17]. Schlafstörungen (Items 3 - 5) – etwa durch Schmerzen, Unruhe oder Schwierigkeiten beim Liegen – stellen laut Gounder <i>et al.</i> (2020) einen häufigen, aber oft unterschätzten Belastungsfaktor dar [18]. Betroffene berichten, dass mangelnder Schlaf zu chronischer Müdigkeit, verminderter Belastbarkeit und emotionaler Reizbarkeit führt, was soziale Interaktionen und die berufliche Leistungsfähigkeit beeinträchtigt. Tagesmüdigkeit reduziert nicht nur die Fähigkeit, sozialen Aktivitäten nachzugehen,	

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sondern führt auch zu Rückzug, vermehrtem Stress und einer geringeren Teilnahme an familiären und gesellschaftlichen Verpflichtungen. Gounder <i>et al.</i> (2023) stützen diese Beobachtungen: Schlafprobleme haben multiple Gründe, wie z. B. emotionale und funktionelle Einschränkungen (Schmerz, Angst, etc.) und wirken als Multiplikator sozialer Belastungen, indem sie sowohl physische als auch psychische Ressourcen weiter reduzieren [17]. Emotionale Belastungen (Items 12 - 17) wie Angst, Frustration, Hoffnungslosigkeit oder Sorgen über den Krankheitsverlauf spielen laut Gounder <i>et al.</i> (2020) eine zentrale Rolle im Erleben von Patienten mit Desmoidtumoren [18]. Im Dossier konnte ein starker positiver Trend (einseitiger p-Wert = 0,027) im Domänenscore <i>Emotion</i> des GODDESS-DTIS zugunsten von Nirogacestat gezeigt werden. Dieses Ergebnis wurde gestützt durch einen statistisch signifikanten Vorteil in der Funktionsskala <i>emotionale Funktion</i> des Endpunkts EORTC QLQ-C30.	

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insgesamt wurde in den Studien von Gounder <i>et al.</i> gezeigt, dass psychosoziale Belastungen durch unzureichenden Schlaf, körperliche Einschränkungen im Alltag, sowie emotionale Belastungen zentrale Determinanten der Lebensqualität bei Patienten mit Desmoidtumoren sind und hinreichend von den 14 Items der GODDESS-DTIS abgedeckt werden. Die GODDESS-DTIS leistet damit einen unverzichtbaren Beitrag zur ganzheitlichen Bewertung der Lebensqualität und ermöglicht es, sowohl psychologische als auch funktionale Folgen der Erkrankung differenziert, sensitiv und patientenrelevant abzubilden. Sowohl im Domänenscore <i>körperliche Funktion</i> als auch <i>Schlaf</i> konnte jeweils ein erheblicher Zusatznutzen bei der <i>Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 15 %</i>-Analyse abgeleitet werden. Zusätzlich konnte in den beiden Domänenscores <i>körperliche Funktion</i> und <i>Schlaf</i> auch jeweils ein erheblicher und geringer Zusatznutzen für die Analyse <i>Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 %</i> abgeleitet werden. Die im Dossier dargelegten Daten unterstützen somit die Patientenrelevanz und	

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	medizinische Signifikanz von Nirogacestat für die Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit Desmoidtumoren. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die GODDESS-DTIS enthält ausschließlich Items, die einen eminenten Einfluss auf soziale Interaktionen haben. Körperliche Beweglichkeit, Schlaf und emotionale Belastungen wirken sich allesamt auf das Verhalten im Alltag und die sozialen Interaktionen eines Menschen aus und sollten für die Nutzenbewertung in der Dimension „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ berücksichtigt werden.	
S. 34-35	3. Das Verzerrungspotential der Studie DeFi auf Endpunktebene ist adäquat im Kontext einer fortgeschrittenen, seltenen Erkrankung mit schwerer Symptomatik G-BA: • „Aufgrund spezifischer charakteristischer UE wie bspw. Diarrhö, Alopezie, vorzeitige Menopause und verschiedene	<u>Aussagekraft der Nachweise</u> Die randomisierte, doppelblinde Studie DeFi bildet die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Formen des Hautausschlags kann eine potentielle Entblindung nicht ausgeschlossen werden.“</i> • <i>„Hoher Anteil fehlender Werte. Die Rücklaufquoten sind bereits zu bzw. ab Zyklus 4 < 70 %. Es fehlen Angaben zu Zensierungsgründen.“</i> • <i>„Bei frühzeitigem Behandlungs-/Studienabbruch wurden die Personen lediglich 30 Tage nachbeobachtet. Dies führt zu einer verkürzten Erhebung und einer potentiellen Verzerrung durch informative Zensierung.“</i> <u>Position SpringWorks Therapeutics (ein Healthcare-Unternehmen von Merck):</u> Die RCT DeFi liefert im Kontext einer seltenen Erkrankung eine hohe Ergebnissicherheit Die Nutzenbewertung von Nirogacestat stützt sich auf die höchste Evidenzstufe: eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie (DeFi). Diese belegt statistisch	Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird, aufgrund der Rücklaufquoten der Fragebögen, die bereits früh rückläufig waren, jeweils als hoch eingestuft. Daher können auch nur kurz- und mittelfristige Effekte von Nirogacestat bewertet werden. Zudem wird von einer eingeschränkten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. In der Studie DeFi wurde ein Vergleich gegenüber Placebo durchgeführt. Die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften führen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens aus, dass Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungskontext mit Multikinase-Inhibitoren behandelt werden. Zudem ist der Wirkstoff Sorafenib zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenen Desmoidtumoren, nachgewiesenem Krankheitsprogress und Behandlungsbedürftigkeit, seit August 2024 im Off-Label-Use verordnungsfähig (vgl. Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie). Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagekraft einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	signifikante und klinisch relevante Vorteile in patientenrelevanten Endpunkten, die von ihrem Ausmaß teilweise erheblich sind. Das CHMP bestätigte explizit, dass keine Unsicherheiten bezüglich der günstigen Effekte bestehen, und akzeptierte die Studie als alleinige pivotale Evidenz für diese Orphan-Erkrankung ohne andere zugelassene Therapieoptionen; weitere konfirmatorische Studien wurden nicht gefordert [2]. Die Durchführung klinischer Studien bei seltenen Erkrankungen mit geringer Prävalenz ist mit besonderen Herausforderungen verbunden: kleine Patientenpopulationen, hohe klinische Heterogenität und häufig unzureichende statistische Power. Eine erfolgreich durchgeführte Phase-III-RCT stellt daher einen wissenschaftlichen Ausnahmefall dar und liefert – wie bereits durch die G-BA-Nutzenbewertung eingeschätzt – besonders hochwertige Evidenz mit niedrigem Verzerrungsrisiko. Wie im Folgenden ausgeführt, kann jedoch auch auf Endpunktebene von einer Robustheit der eingereichten Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten ausgegangen werden.	

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Einfluss funktionaler Entblindung auf den Endpunkt BPI-SF wurde im Rahmen der EMA-Bewertung widerlegt Für den EMA-Prozess nachgereichte Analysen bestätigen eine Assoziation zwischen Tumorzvolumen- und Schmerzreduktion in beiden Studienarmen, wodurch eine Verzerrung durch mögliche funktionale Entblindung widerlegt werden konnte (s. EPAR: Beschreibung in Abschnitt „<i>Efficacy data and additional analyses</i>“, ab S. 108; Plots: <i>Figure 17</i> und <i>Figure 18</i>) [2]. Auf Anfrage wurden zwei Diagramme vorgelegt, welche die Veränderung des Brief Pain Inventory (BPI)-Schmerzscores in Abhängigkeit von der Veränderung der Tumorzgröße darstellen – für die Gesamtpopulation sowie stratifiziert nach dem BPI-Ausgangswert (niedrig vs. hoch, definiert als BPI-Schmerzscore ≤ 4 vs. > 4). Eine Tumorzverkleinerung war in beiden Studienarmen mit einer Schmerzreduktion assoziiert, insbesondere bei Patienten mit hohen BPI-Ausgangswerten (> 4). Darüber hinaus war in der Placebo-Gruppe ein Tumorzwachstum tendenziell mit einer Zunahme der Schmerzen assoziiert.	

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die beobachtete Schmerzreduktion im Nirogacestat-Arm spiegelt demnach die antitumorale Wirksamkeit von Nirogacestat wider und ist, laut Einschätzung der EMA, nicht auf Entblindungseffekte zurückzuführen – dies konnte eindeutig durch die Korrelation mit einer objektiven Messung bewiesen werden [2]. Verschiedene Sensitivitätsanalysen belegen die Robustheit der Ergebnisse der PRO-Analysen trotz des Anteils fehlender Werte Trotz des Anteils fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen bei den PRO Auswertungen, wurde die statistische Robustheit der Wirksamkeitsergebnisse durch multiple Sensitivitätsanalysen im Rahmen der EMA-Bewertung bestätigt. Sowohl für den primären Endpunkt des progressionsfreien Überlebens als auch für die patientenberichteten Endpunkte konnte mittels valider Imputationsverfahren, einschließlich der sehr konservativen Jump-to-Reference-Methode (der fehlende Wert wird durch den eines vergleichbaren Patienten in der anderen Behandlungsgruppe	

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ersetzt), die statistische Signifikanz der Ergebnisse reproduziert werden (s. EPAR, Abschnitt „Efficacy data and additional analyses“, S. 107) [2]. Die krankheitsspezifischen Instrumente GODDESS-DTSS und GODDESS-DTIS sowie der Schmerzfragebogen BPI erreichten auch unter diesen konservativen Annahmen statistische Signifikanz. Die Ergebnissicherheit ist somit als weiterhin hoch einzuschätzen und der Einfluss der fehlenden Werte als niedrig. Die Rate fehlender PRO-Daten im Placebo-Arm ist dabei als Ausdruck der Krankheitsprogression zu interpretieren. Patienten unter Placebo zeigten eine höhere Progressionsrate, was konsekutiv zum Studienabbruch und damit zu fehlenden Erhebungen führte. Die Abbruchrate im Nirogacestat-Arm ist größtenteils durch reversible und beherrschbare unerwünschte Ereignisse bedingt. Dennoch ist die mediane Expositionsdauer lang. Mehr als die Hälfte der Patienten, die während der Open-Label-Extension-Studie weiterhin mit Nirogacestat behandelt wurden, erhielten Nirogacestat für mindestens 2 Jahre, was darauf hindeutet, dass die Toxizität von Nirogacestat mit	

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dosisanpassungen kontrollierbar ist [2]. Trotz der Abbruchraten in beiden Studienarmen und der konsekutiv reduzierten statistischen Power demonstrierte die DeFi-Studie konsistent über multiple patientenrelevante Endpunkte hinweg einen erheblichen, statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Vorteil von Nirogacestat. Die Nachbeobachtungsphase von 30 Tagen ist als adäquat einzuschätzen Die protokollgemäß präspezifizierte Nachbeobachtungszeit für Progressionsereignisse sowie unerwünschte Ereignisse betrug in der Studie DeFi 30 Tage nach Behandlungsende [19]. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Nirogacestat beträgt gemäß Fachinformation circa 23 Stunden [20]. Die 30-tägige Nachbeobachtungsperiode entspricht somit etwa 31 Halbwertszeiten, was pharmakologisch eine nahezu vollständige systemische Elimination des Wirkstoffs gewährleistet.	

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Diese Nachbeobachtungsdauer galt ausschließlich für Patienten, die nicht in die optionale Open-Label-Extension-Phase (OLE) übergangen. Da mehr als 50 % der Patienten beider Studienarme in die OLE-Phase eingeschlossen wurden, erfolgte für diese Kohorte eine kontinuierliche Nachverfolgung über bis zu vier Jahre [8]. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (97 %) im Nirogacestat-Arm traten die ersten unerwünschten Ereignisse (UE) bereits im ersten Zyklus auf (CSR, Table 14.3.1.11.1.1 [21]). Weiterhin traten die meisten UE von besonderem Interesse sowie die häufigsten Ereignisse innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen auf, darunter Diarrhö, Übelkeit, Stomatitis, Erbrechen, Hautausschlag [2]. Die <i>mediane Zeit bis zum Auftreten unerwünschter Ereignisse</i> wurde im CSR, Modul 4 sowie im EPAR präsentiert: Im Nirogacestat-Arm betrug bspw. die <i>Zeit bis zum ersten Auftreten von Diarrhö</i> 9 Tage, von <i>Stomatitis</i> 8,5 Tage, von <i>Hautausschlägen</i> 19 Tage, von <i>Hypophosphatämie</i> 15 Tage [2]. Das überwiegend frühe Auftreten unerwünschter Ereignisse im Interventionsarm legt nahe, dass diese für die große Mehrheit der	

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten adäquat und vor einer möglichen Zensurierung erfasst wurden. Die EMA weist zusätzlich darauf hin, dass die mediane Expositionszeit mit über zwei Jahren bei mehr als der Hälfte der Patienten als lang zu bewerten ist. Insgesamt wird die Dauer der Exposition sogar als adäquat erachtet, um eine Bewertung der Langzeitsicherheit zu ermöglichen [2]. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Verzerrung auf Endpunktebene sollte sowohl im Kontext der Seltenheit der Erkrankung, im Kontext der gezeigten Vorteile unter Nirogacestat sowie anhand der zusätzlichen Analysen bewertet werden. Es wurde mit der RCT DeFi die bestverfügbare Evidenz vorgelegt, die über verschiedene, hochgradig relevante Messinstrumente den Zusatznutzen von Nirogacestat zeigt. Darüber hinaus wurde eine Korrelation zwischen symptomatischer Verbesserung und Reduktion des Tumorzumens nachgewiesen,	

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	was auf ein objektives Therapieansprechen hindeutet. Das Zeitmuster des Nebenwirkungsprofils deutet darauf hin, dass der überwiegende Teil der Nebenwirkungen früh im Behandlungsverlauf auftritt. Daher ist eine Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen als ausreichend anzusehen, um die Mehrheit der unerwünschten Ereignisse zu erfassen. Sensitivitätsanalysen bestätigen zudem die Robustheit der PRO-Daten trotz abnehmender Rücklaufquoten ab dem vierten Behandlungszyklus. Insgesamt belegen die Studienergebnisse eindeutig den Behandlungserfolg von Nirogacestat. Dies sollte in der Bewertung entsprechend beachtet werden.	
a: S. 19 b: S. 33 c: S. 58 d: S. 63 e: S. 33	4. Gebündelte methodische Erläuterungen und Datennachreichungen a. Methodik der Proportional-Hazard-Annahme (PHA, Proportional Hazards Assumption): G-BA: „Für die Überprüfung der Annahme proportionaler Hazard-Raten (α -Niveau = 0,05) im Cox-Modell liegen keine Angaben in	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Modul 4 vor, welche spezifischen Testverfahren angewendet wurden.“</i> b. Daten zur Beobachtungsdauer der Unerwünschten Ereignisse (Studie DeFi): G-BA: „Angaben zur Beobachtungsdauer für UE liegen nicht vor.“ c. Nachreichung Ereigniszeitanalyse der SOC Untersuchungen (Grad ≥ 3): G-BA: „Angaben gemäß Modul 5; im Dossier (Modul 4) liegen keine Angaben vor. Es liegen keine Ereigniszeitanalysen vor.“ (Tabelle 24, Fußnote 8) d. Nachreichung Ereigniszeitanalyse des PGIS: G-BA: „Für den PGIS wurden keine Ereigniszeitanalysen durchgeführt.“ <u>Position SpringWorks Therapeutics (ein Healthcare-Unternehmen von Merck):</u> <u>Zu a:</u> Die Proportional-Hazard-Annahme wurde mittels des Grambsch-Therneau-Tests berechnet, wobei ein signifikanter p-Wert ($p < 0,05$) darauf hinweist, dass die Hazards nicht proportional	

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	sind und die Annahme verletzt ist. Dies kann bspw. darauf hinweisen, dass die Größe des Effektschätzers im zeitlichen Verlauf der Studie variiert. <u>Zu b:</u> Im Folgenden werden die entsprechenden Daten nachgereicht. <i>Tabelle 1: Übersicht der Behandlungs- und Beobachtungszeiten für die Studie DeFi</i> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Nirogacestat (N=69)</th><th>Placebo (N=72)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td><td>Mediane Zeit in Monaten (min; max)</td><td>Mediane Zeit in Monaten (min; max)</td></tr> <tr> <td>Behandlungsdauer</td><td>20,57 (0,3; 33,6)</td><td>11,40 (0,2; 32,5)</td></tr> <tr> <td>Follow-up-Zeit PFS</td><td>19,2 (0; 31)</td><td>10,9 (0; 31)</td></tr> <tr> <td>Beobachtungszeit UE</td><td>16,59 (1,1; 34,0)</td><td>8,53 (0,3; 33,0)</td></tr> </tbody> </table>		Nirogacestat (N=69)	Placebo (N=72)		Mediane Zeit in Monaten (min; max)	Mediane Zeit in Monaten (min; max)	Behandlungsdauer	20,57 (0,3; 33,6)	11,40 (0,2; 32,5)	Follow-up-Zeit PFS	19,2 (0; 31)	10,9 (0; 31)	Beobachtungszeit UE	16,59 (1,1; 34,0)	8,53 (0,3; 33,0)	
	Nirogacestat (N=69)	Placebo (N=72)															
	Mediane Zeit in Monaten (min; max)	Mediane Zeit in Monaten (min; max)															
Behandlungsdauer	20,57 (0,3; 33,6)	11,40 (0,2; 32,5)															
Follow-up-Zeit PFS	19,2 (0; 31)	10,9 (0; 31)															
Beobachtungszeit UE	16,59 (1,1; 34,0)	8,53 (0,3; 33,0)															

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die mediane Behandlungsdauer im Nirogacestat-Arm betrug 20,57 Monate, während die Patienten im Placebo-Arm 11,40 Monate behandelt wurden. Des Weiteren betrug die mediane Beobachtungszeit der UEs 16,59 Monate im Nirogacestat-Arm und 8,53 Monate im Placebo-Arm. Die dargestellten Beobachtungszeiträume liegen in vergleichbarer Größenordnung und ermöglichen sowohl eine valide Beurteilung des Behandlungserfolgs als auch – in Übereinstimmung mit der EMA-Bewertung – eine adäquate Evaluation des Sicherheitsprofils. <u>Zu c:</u> Im Folgenden werden die entsprechenden Analysen nachgereicht (s. <i>Tabelle 2</i>) Es ergibt sich für die SOC Untersuchungen (Grad ≥ 3) kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen.	

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Zu d:</u> Im Folgenden werden die entsprechenden Analysen nachgereicht (s. <i>Tabelle 3</i>) Es ergibt sich in den Ereigniszeitanalyse des Endpunktes PGIS <i>Zeit bis zur Verbesserung um mindestens eine Kategorie</i> ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nirogacestat. Dieses Ergebnis bestätigt somit die bereits vorgelegten Analysen des Endpunktes Patient Global Impression of Change (PGIC). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> <u>Zu a:</u> Die im Dossier verwendete Methodik zur Berechnung der Proportional-Hazard-Annahme wurde spezifiziert und ist als sachgerecht anzuerkennen. <u>Zu b:</u> Die tatsächliche Beobachtungszeit der UE der Studie DeFi wurde nachgereicht. Es wurden somit alle relevanten Informationen zur Verfügung gestellt.	

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Zu c:</u> Es zeigt sich in der nachgereichten Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das Fazit zur Sicherheit bleibt somit bestehen: In Abwägung mit den deutlichen Vorteilen in Morbiditäts- sowie Lebensqualitätsendpunkten ergibt sich ein akzeptables Sicherheitsprofil. <u>Zu d:</u> Für den Endpunkt Verbesserung um mindestens eine Kategorie im PGIS ($\geq 25\%$) lässt sich anhand der nachgereichten Ereigniszeitanalysen ein geringer Zusatznutzen für Nirogacestat ableiten. Dieser unterstreicht das deutlich positive Gesamtbild der bereits eingereichten Endpunkte und sollte für die Nutzenbewertung herangezogen werden.	
	Gesamtfazit Unter Berücksichtigung der mit dem Dossier zur Nutzenbewertung vorgelegten und der im Rahmen der Stellungnahme ergänzten Informationen sieht SpringWorks Therapeutics (ein Healthcare-Unternehmen von Merck) weiterhin einen Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen. Erstmals steht Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren eine evidenzgeprüfte und	Für die Nutzenbewertung von Nirogacestat liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der RCT DeFi vor. Für die Mortalität liegt kein signifikanter Unterschied vor. Die Morbidität wurde mittels GODDESS-DTSS, GODDESS DTIS, BPI-SF, PGIC, PGIS und EORTC QLQ-C30 erhoben. Es liegen Vorteile in

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zugelassene systemische Behandlung zur Verfügung, welche ein Aufhalten der Krankheitsprogression und eine Verbesserung relevanter Symptome bewirken kann. Dies stellt einen therapeutischen Durchbruch für eine Patientenpopulation dar, der bislang keine zugelassene systemische Behandlungsoption zur Verfügung stand. Neben den Vorteilen von Nirogacestat im Hinblick auf eine verzögerte Verschlechterung von Symptomen belegen die Studienergebnisse der DeFi eindeutig auch eine Verbesserung zahlreicher Symptome unter Nirogacestat. Symptomverbesserungen sind im vorliegenden Anwendungsgebiet als wichtiges Behandlungsziel definiert. Daher sollten die Analysen zur <i>Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 15 %</i> der patientenrelevanten PRO-Endpunkte für eine ganzheitliche Betrachtung zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden. Die Erfassung der Lebensqualität erfolgte hinreichend anhand der GODDESS-DTIS mit signifikanten Ergebnissen in den Auswertungen zu den Domänenscores <i>körperliche Funktion</i> und <i>Schlaf</i>, welche relevante Items enthalten, die einen krankheitsbedingten Einfluss auf soziale Interaktionen	der überwiegenden Anzahl der erhobenen Endpunkte vor. Es ist jedoch zu beachten, dass einige Symptome über mehrere Erhebungsinstrumente doppelt erfasst wurden. Die Nachteile, die aus den Symptomskalen hervorgehen, zeigen sich auch in den Analysen der Sicherheitsendpunkte und könnten somit Nebenwirkungen von Nirogacestat widerspiegeln. Angesichts der positiven Effekte mit teils deutlichem Ausmaß, lässt sich ein Vorteil für die Behandlung mit Nirogacestat hinsichtlich der Morbidität feststellen, dessen Ausmaß insgesamt als eine deutliche Verbesserung bewertet wird. Es zeigt sich ein Vorteil in der körperlichen Funktion bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Unter der Behandlung mit Nirogacestat traten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapie-abbrüche aufgrund von UE und im Detail UE von besonderem Interesse auf. Hinsichtlich der Nebenwirkungen wird ein Nachteil festgestellt. In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten liegen teils deutliche Vorteile in

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und Verhalten im Alltag messen. Der Endpunkt sollte daher für die Nutzenbewertung in der Dimension Lebensqualität berücksichtigt werden. Die Verzerrung auf Endpunktebene sollte sowohl im Kontext der Seltenheit der Erkrankung, in Anbetracht der zusätzlich durchgeführten Analysen, als auch im Kontext der gezeigten Vorteile unter Nirogacestat bewertet werden. Es wurde mit der RCT DeFi die bestverfügbare Evidenz vorgelegt, die über verschiedene, hochgradig relevante Messinstrumente den Zusatznutzen von Nirogacestat zeigt. Aufgrund des Zeitmusters des Nebenwirkungsprofils sollte sich eine Nachbeobachtungsdauer von 30 Tagen als ausreichend erweisen, um die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse zu erfassen. Sensitivitätsanalysen untermauern zudem die Robustheit der patientenberichteten Endpunkte. Nirogacestat ist die erste zugelassene, systemische, zielgerichtete und wirksame Therapie für Patienten mit fortschreitende Desmoidtumoren und die einzige Behandlungsoption mit umfangreicher positiver Evidenz für die umfassenden Behandlungsziele der Patienten – mit deutlichen Vorteilen bei progressionsfreiem Überleben (PFS), Gesamtansprechraten, Reduktion des	der Endpunktkategorie Morbidität und ebenso ein Vorteil in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Demgegenüber liegen Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen vor. In einer Abwägungsentscheidung zum Ausmaß des Zusatznutzens gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Nirogacestat ein geringer Zusatznutzen im Vergleich zu Placebo vorliegt. Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare-Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Tumorzusatz, Schmerzen, Funktionsfähigkeit und Lebensqualität. Nirogacestat schließt damit eine bedeutende Versorgungslücke. In der Gesamtschau ist aus Sicht von SpringWorks Therapeutics (ein Healthcare-Unternehmen von Merck) die Ableitung eines Hinweises auf einen erheblichen Zusatznutzen für Nirogacestat folgerichtig.	

Tabellen zu nachgereichten Analysen

Tabelle 2: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten UE (Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DeFi	Behandlungsarm		Nirogacestat vs. Placebo Proportional-Hazard-Annahme Hazard Ratio ¹ [95 %-KI] p-Wert ²
	Nirogacestat	Placebo	
N	69	72	
SOC – Untersuchungen (Grad ≥ 3)			
n (%)	69 (100)	72 (100)	0,5279 0,56 [0,160; 1,962] 0,1802
Ereignis (%)	5 (7)	6 (8)	
[Min; Max]	[0,79; 30,78]	[1,22; 32,10]	
10. Perzentil	27,63	16,95	
25. Perzentil	NA	NA	
50. Perzentil/Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [21,421; NA]	
75. Perzentil	NA	NA	
90. Perzentil	NA	NA	
Quelle: [21]			

DeFi	Behandlungsarm		Nirogacestat vs. Placebo Proportional-Hazard-Annahme Hazard Ratio ¹ [95 %-KI] p-Wert ²
	Nirogacestat	Placebo	
N	69	72	
1: Das Hazard Ratio wurde anhand des stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells unter Verwendung der exact method for ties, stratifiziert nach Tumorlokalisation, geschätzt. Placebo war die Referenzbehandlung. 2: Der p-Wert stammt aus einem einseitigen stratifizierten Log-Rank-Test mit Placebo als Referenz.			

Tabelle 3: Ergebnisse für PGIS Zeit bis zur Verbesserung und zur Verschlechterung um mindestens eine Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DeFi (NIR-DT-301) ITT	Behandlungsarm		Proportional-Hazard-Annahme Hazard Ratio ¹ [95 %-KI] p-Wert ²
	Nirogacestat	Placebo	Nirogacestat vs. Placebo
N	70	72	-
PGIS: Zeit bis zu jeglicher Verbesserung um mindestens eine Kategorie			
n (%)	70 (100)	72 (100)	0,6946

DeFi (NIR-DT-301) ITT	Behandlungsarm		Proportional-Hazard-Annahme Hazard Ratio ¹ [95 %-KI] p-Wert ²
	Nirogacestat	Placebo	Nirogacestat vs. Placebo
N	70	72	-
Ereignisse, n (%)	49 (70)	34 (47)	2,01 [1,238; 3,269] 0,0021
Min; Max (Monate)	[0,03; 29,40]	[0,03; 26,68]	
10. Perzentil (Monate)	0,92	0,92	
25. Perzentil (Monate)	0,92	1,81	
50. Perzentil/ Median [95 %-KI] (Monate)	1,84 [0,920; 2,793]	10,12 [2,990; NA]	
75. Perzentil (Monate)	14,69	26,68	
90. Perzentil (Monate)	NA	26,68	
PGIS: Zeit bis zu jeglicher Verschlechterung um mindestens eine Kategorie			
n (%)	70 (100)	72 (100)	0,3586 0,58 [0,322; 1,034] 0,0308
Ereignisse, n (%)	20 (29)	29 (40)	
Min; Max (Monate)	[0,03; 30,36]	[0,03; 27,83]	
10. Perzentil (Monate)	0,92	1,84	

DeFi (NIR-DT-301) ITT	Behandlungsarm		Proportional-Hazard-Annahme Hazard Ratio ¹ [95 %-KI] p-Wert ²
	Nirogacestat	Placebo	Nirogacestat vs. Placebo
N	70	72	-
25. Perzentil (Monate)	7,36	3,68	
50. Perzentil/ Median [95 %-KI] (Monate)	NA [NA; NA]	11,96 [6,637; NA]	
75. Perzentil (Monate)	NA	NA	
90. Perzentil (Monate)	NA	NA	

Quelle: [21]

Hinweis: Für den PGIS wird die Schwere der Symptome im Zusammenhang mit der Grunderkrankung durch die Patienten auf einer 4-Punkte-Skala für die vergangene Woche bewertet. Die Kategorien sind aufsteigend: Keine, Mild, Moderat, Schwer. Es wurde die Verbesserung/Verschlechterung um mindestens eine Kategorie ausgewertet.

1: Das Hazard Ratio wurde anhand des stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells unter Verwendung der exact method for ties, stratifiziert nach Tumorlokalisierung, geschätzt. Placebo war die Referenzbehandlung. Die Proportional-Hazard-Annahme wurde mittels des Grambsch-Therneau-Tests berechnet, wobei ein signifikanter p-Wert (p < 0,05) darauf hinweist, dass die Hazards nicht proportional sind und die Annahme verletzt ist.

2: Der p-Wert stammt aus einem einseitigen stratifizierten Log-Rank-Test mit Placebo als Referenz.

Literaturverzeichnis

1. Europäische Kommission (EC). 2023. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 29.11.2023 über die Ausweisung des Arzneimittels "Nirogacestat" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates.
2. European Medicines Agency (EMA). 2025. European Public Assessment Report (EPAR) of Nirogacestat
3. De Marchis, M. L., Tonelli, F., Quaresmini, D., Lovero, D., Della-Morte, D., Silvestris, F., Guadagni, F. & Palmirotta, R. 2017. Desmoid Tumors in Familial Adenomatous Polyposis. *Anticancer Res*, 37, 3357–66.
4. Sbaraglia, M., Bellan, E. & Dei Tos, A. P. 2021. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives. *Pathologica*, 113, 70–84.
5. Constantinidou, A., Scurr, M., Judson, I. & Litchman, C. 2012. Clinical Presentation of Desmoid Tumors. In: Litchman, C. (ed.) *Desmoid Tumors*. Dordrecht: Springer Netherlands.
6. Lewis, J. J., Boland, P. J., Leung, D. H. Y., Woodruff, J. M. & Brennan, M. F. 1999. The Enigma of Desmoid Tumors. *Annals of Surgery*, 229.
7. Smith, A. J., Lewis, J. J., Merchant, N. B., Leung, D. H., Woodruff, J. M. & Brennan, M. F. 2000. Surgical management of intra-abdominal desmoid tumours. *Br J Surg*, 87, 608–13.
8. Kasper, B., Baumgarten, C., Garcia, J., Bonvalot, S., Haas, R., Haller, F., Hohenberger, P., Penel, N., Messiou, C., van der Graaf, W. T. & Gronchi, A. 2017. An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European Consensus Initiative between Sarcoma Patients EuroNet (SPAEN) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *Ann Oncol*, 28, 2399–408.
9. Nieuwenhuis, M. H., Casparie, M., Mathus-Vliegen, L. M., Dekkers, O. M., Hogendoorn, P. C. & Vasen, H. F. 2011. A nation-wide study comparing sporadic and familial adenomatous polyposis-related desmoid-type fibromatoses. *Int J Cancer*, 129, 256–61.
10. Penel, N., Chibon, F. & Salas, S. 2017. Adult desmoid tumors: biology, management and ongoing trials. *Curr Opin Oncol*, 29, 268–74.
11. Bektas, M., Bell, T., Khan, S., Tumminello, B., Fernandez, M. M., Heyes, C. & Oton, A. B. 2023. Desmoid Tumors: A Comprehensive Review. *Advances in Therapy*, 40, 3697–722.
12. Fournier, V., Vansimaey, C., Le Borgne, M.-A., Krieger, A.-E. & Flahault, C. 2024. Representations of illness and treatments in patients with desmoid tumors: A thematic content analysis of a qualitative study. *European Journal of Oncology Nursing*, 71, 102644.
13. Desmoid Tumor Working Group. 2020. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *Eur J Cancer*, 127, 96–107.

14. Rosa, A. A., Carolina, A. P., Marta, A. V., Francisco, A., Adriana, F. G., Natalia, G., Pablo, L. L., Cristina, M. F., Lidia, M. S., Ulrike, N., Marina, S., Guillermo, H. T., Henar, C. G. & Ana, G. T. 2025. Desmoid Tumors-Experience from a Referral Center, Part 1: Multidisciplinary Review and Practical Recommendations. *Cancers (Basel)*, 17.
15. Kasper, B., Gounder, M., Hernandez, L., Baumgarten, C. & Ratan, R. 2024. Capturing Patient Voice to Improve Outcomes That Matter to Patients with Desmoid Tumor. *Cancer Manag Res*, 16, 617–28.
16. Franzoi, I. G., Granieri, A., Sauta, M. D., Agnesone, M., Gonella, M., Grimaldi, C., Vallauri, I., Boglione, A., Vana, F., Bergnolo, P. & Comandone, A. 2023. The psychological impact of sarcoma on affected patients. *Psychooncology*, 32, 1787–97.
17. Gounder, M. M., Atkinson, T. M., Bell, T., Daskalopoulou, C., Griffiths, P., Martindale, M., Smith, L. M. & Lim, A. 2023. GOunder/Desmoid Tumor Research Foundation DEsmoid Symptom/Impact Scale (GODDESS(©)): psychometric properties and clinically meaningful thresholds as assessed in the Phase 3 DeFi randomized controlled clinical trial. *Qual Life Res*, 32, 2861–73.
18. Gounder, M. M., Maddux, L., Paty, J. & Atkinson, T. M. 2020. Prospective development of a patient-reported outcomes instrument for desmoid tumors or aggressive fibromatosis. *Cancer*, 126, 531–9.
19. SpringWorks Therapeutics. 2021. Studienprotokoll NIR-DT-301.
20. European Medicines Agency (EMA). 2025. European Public Assessment Report (EPAR) of Nirogacestat - Anhang I, & II Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC).
21. SpringWorks Therapeutics. 2026. Zusatzanalysen zur Nachreichung.

5.2 Stellungnahme der Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Datum	04.02.2026
Stellungnahme zu	Nirogacestat/ Ogsiveo®
Stellungnahme von	Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G BA) und der Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hinsichtlich der Bewertung der Angaben zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) sowie zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (, Dossierbewertung G25-29, IQWiG Bericht Nr. 2172) für den Wirkstoff Nirogacestat (Ogsiveo®) wurden am 15.01.2026 veröffentlicht. Nirogacestat ist für das folgende Anwendungsgebiet zugelassen: „Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren als Monotherapie, die eine systemische Behandlung erfordern.“ Deciphera wird nachfolgend näher auf den folgenden allgemeinen Aspekt basierend auf der Nutzenbewertung des G-BA [1] eingehen: • Stellenwert patientenberichteter Endpunkte zur Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens Bei der Bewertung des patientenrelevanten Nutzens von Nirogacestat (Ogsiveo®) ist der besondere Charakter der Erkrankung sowie die Versorgungsrealität der betroffenen Patientinnen und Patienten angemessen zu berücksichtigen. Desmoidtumoren sind seltene, lokal aggressiv wachsende Tumorerkrankungen, die trotz fehlender Metastasierung mit einer erheblichen Morbidität einhergehen. Die Erkrankung ist häufig durch chronische Schmerzen, funktionelle	Die Morbidität wurde mittels GODDESS-DTSS, GODDESS-DTIS, BPI-SF, PGIC, PGIS und EORTC QLQ-C30 erhoben. Es liegen Vorteile in der überwiegenden Anzahl der erhobenen Endpunkte der Morbidität vor. Es ist jedoch zu beachten, dass einige Symptome über mehrere Erhebungs-instrumente doppelt erfasst wurden. Die Nachteile, die aus den Symptomskalen hervorgehen, zeigen sich auch in den Analysen der Sicherheitsendpunkte und könnten somit Neben-wirkungen von Nirogacestat widerspiegeln. Angesichts der positiven Effekte mit teils deutlichem Ausmaß lässt sich ein Vorteil für die Behandlung mit Nirogacestat hinsichtlich der Morbidität feststellen, dessen Ausmaß insgesamt als eine deutliche Verbesserung bewertet wird. Durch eine Behandlung mit Nirogacestat zeigt sich ein Vorteil in der körperlichen Funktion bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einschränkungen, Beeinträchtigungen der Alltagsfähigkeit sowie eine erhebliche langfristige Krankheitslast geprägt [2-5]. Vor diesem Hintergrund kommt patientenberichteten Endpunkten (Patient Reported Outcomes, PROs) eine zentrale Bedeutung bei der Nutzenbewertung zu. Die in der zulassungsbegründenden Studie DeFi erhobenen patientenberichteten Endpunkte bilden die für Patientinnen und Patienten relevanten Krankheitsdimensionen ab, insbesondere Schmerz, Funktionalität und die allgemeine Symptomlast. Für die betroffene Population ist nicht allein das Ausbleiben eines Fortschreitens der Erkrankung relevant, welches durch den Endpunkt zum progressionsfreien Überleben abgebildet wird, sondern insbesondere die spürbare Verbesserung der krankheitsbedingten Beeinträchtigungen im Alltag. In der zulassungsbegründenden Studie zu Nirogacestat (Ogsiveo®) zeigen sich konsistente und klinisch relevante Verbesserungen in patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere in Bezug auf Symptomkontrolle, Schmerzreduktion und funktionelle Einschränkungen. Diese Effekte betreffen zentrale Krankheitsmanifestationen des Desmoidtumors und spiegeln einen therapeutischen Nutzen wider, der aus Sicht der Patientinnen und Patienten von unmittelbarer Bedeutung ist. Die Verbesserungen sind dabei nicht auf einzelne Teilaspekte beschränkt, sondern zeigen sich über mehrere patientenrelevante Dimensionen hinweg [1, 3, 6]. Bei der methodischen Bewertung patientenberichteter Endpunkte ist zu berücksichtigen, dass in Studien zu seltenen Erkrankungen strukturelle Limitationen bestehen können, etwa bedingt durch begrenzte Patientenzahlen, Heterogenität der Population oder fehlende Vergleichsoptionen. Potenzielle methodische Einschränkungen	

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
einzelner Endpunkte, beispielsweise durch fehlende Werte oder ein erhöhtes Verzerrungspotential auf Endpunktebene, sind vor diesem Hintergrund nicht isoliert zu bewerten. Entscheidend ist vielmehr die Gesamtschau der Evidenz, insbesondere die Konsistenz der Effekte, deren klinische Relevanz sowie die Übereinstimmung mit dem Krankheitsbild und den therapeutischen Zielsetzungen. Die vorliegenden Daten zu Nirogacestat (Ogsiveo®) zeigen, dass die beobachteten Verbesserungen in patientenberichteten Endpunkten klinisch relevant sind und zentrale Aspekte der Erkrankung adressieren. Die Effekte sind kohärent über verschiedene Endpunkte hinweg und lassen auf einen substantiellen patientenrelevanten Nutzen schließen. Vor diesem Hintergrund ist die Ergebnissicherheit hinsichtlich des Vorhandenseins eines Effekts nicht durch methodische Limitationen einzelner Endpunkte eingeschränkt. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass die therapeutischen Zielsetzungen bei Desmoidtumoren über eine rein krankheitsbezogene Kontrolle hinausgehen. Ziel der Behandlung ist insbesondere die nachhaltige Linderung der Symptomlast, die Verbesserung der funktionellen Leistungsfähigkeit sowie die Wiederherstellung oder Erhaltung der Alltagsfähigkeit [2, 5]. Diese Zielsetzungen werden durch patientenberichtete Endpunkte adäquat abgebildet und sollten entsprechend hoch in der Nutzenbewertung gewichtet werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2026): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Nirogacestat [Zugriff: 04.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9244/2026-01-15_Nutzenbewertung_G-BA_Nirogacestat_D-1255.pdf.
2. Bektas M, Bell T, Khan S, Tumminello B, Fernandez MM, Heyes C, et al. (2023): Desmoid Tumors: A Comprehensive Review. Adv Ther; 40(9):3697–722.
3. European Medicines Agency (EMA) (2025): European Public Assessment Report (EPAR) - OGSIVEO. [Zugriff: 04.02.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ogsiveo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
4. Penel N, Bonvalot S, Le Deley MC, Italiano A, Tlemsani C, Pannier D, et al. (2023): Pain in desmoid-type fibromatosis: Prevalence, determinants and prognosis value. Int J Cancer; 153(2):407–16.
5. Schut AW, de Bruin LE, de Rooij BH, Lidington E, Timbergen MJM, van der Graaf WTA, et al. (2023): Physical symptom burden in patients with desmoid-type fibromatosis and its impact on health-related quality of life and healthcare use. Cancer Med; 12(12):13661–74.
6. Gounder M, Ratan R, Alcindor T, Schöffski P, van der Graaf WT, Wilky BA, et al. (2023): Nirogacestat, a γ -Secretase Inhibitor for Desmoid Tumors. N Engl J Med; 388(10):898–912.

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Datum	5. Februar 2026
Stellungnahme zu	Nirogacestat
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
1. Zusammenfassung Dies ist die erste frühe Nutzenbewertung von Nirogacestat (Ogsiveo®). Nirogacestat ist zugelassen als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten (Pat.) mit fortschreitenden Desmoidtumoren/fortschreitender Aggressiver Fibromatose (AF), die eine systemische Behandlung erfordern. Nirogacestat hat einen Orphan-Drug-Status. Der G-BA hat den Bericht selbst erstellt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Nicogacestat <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen</th><th rowspan="2">ZVT</th><th colspan="2">pU</th><th colspan="2">G-BA</th></tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td><td>-</td><td>erheblich</td><td>Hinweis</td><td>-</td><td>-</td></tr> </tbody> </table> Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie Unsere Anmerkungen sind: • Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde aufgrund des Orphan Drug Status nicht festgelegt. • Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten der randomisierten Studie Phase-III-Studie DeFi (NIR-DT-301) zum Vergleich des oralen γ-Sekretase-Inhibitors Nirogacestat versus Placebo. Das mediane Alter in der Studie lag bei 34 Jahren.				Subgruppen	ZVT	pU		G-BA		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	-	erheblich	Hinweis	-	-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.	
Subgruppen	ZVT	pU				G-BA															
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																
-	-	erheblich	Hinweis	-	-																

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• In DeFi führte Nirogacestat gegenüber Placebo zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur signifikanten Verbesserung von Parametern der Lebensqualität. • Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag bei 55% im Nirogacestat- vs 17% im Placebo-Arm. Früher Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse erfolgte bei 20% der Pat. im Nirogacestat- vs 1% im Kontrollarm. • Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Er identifiziert positive Effekte bei Parametern der Symptomatik auf Basis des Patient-Reported-Outcome und bei Elementen der Lebensqualität, negative Effekte bei den unerwünschten Ereignissen. • ESMO-MCBS v1.1 Nirogacestat: 3 Nirogacestat ist ein neuer Standard bei Pat. mit fortgeschrittenem Desmoidtumoren. Die Entscheidung über Sorafenib vs Nirogacestat wird sich vor allem am Nebenwirkungsprofil orientieren.	
2. Einleitung Desmoide/AF sind Weichgewebstumoren, die formal nicht zu den Sarkomen gehören. Desmoide/AF können spontan (extra- und intraabdominell) auftreten und finden sich gehäuft bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) bzw. Gardner-Syndrom (APC-Genmutationen). In letztgenannten Situationen liegt meist eine intraabdominelle, mesenteriale Tumorlokalisierung mit Ummauerung der Mesenterialgefäße vor. Sporadische AF weisen zumeist eine Mutation in den Kodons 35, 41 oder 45 des Exon 3 des β-Catenin-Gens (<i>CTNNB1</i>) auf, sind meist am Körperstamm oder im Bereich der Extremitäten lokalisiert und sind lokalen Verfahren leichter zugänglich. Sowohl das <i>CTNNB1</i>- als auch das <i>APC</i>-Gen sind Teile des Wnt-Signalwegs; <i>APC</i>- bzw. <i>CTNNB1</i>-Mutationen führen zur Stabilisierung von β-Catenin mit der Folge transkriptioneller Veränderungen, die an der Genese/Pathogenese von Desmoiden beteiligt sind.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3. Stand des Wissens Bei asymptomatischen Pat. mit lokal begrenzter Manifestation ohne nachweisbare Progression ist eine abwartende Strategie (watch & wait) mit aktiver Überwachung die Therapie der Wahl [1-3]. Bei therapiebedürftigen Pat. sind mittlerweile medikamentöse Optionen die Therapie der Wahl bei diesen zu Lokalrezidiven neigenden, nach WHO intermediären Weichgewebstumoren. Operation und Strahlentherapie spielen eine untergeordnete Rolle. Zur medikamentösen Therapie der lokal rezidierten, nicht resektablen oder nur mutilierend resektablen und nicht strahlentherapeutisch therapierbaren AF gab es nur wenige, wirksame Optionen. In Deutschland hatte sich die Situation im Sommer 2024 geändert. Arzneimittel mit dem Wirkstoff Sorafenib können ab sofort auch zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenen Desmoidtumoren, nachgewiesenem Krankheitsprogress und Behandlungsbedürftigkeit verordnet werden. Die positive Empfehlung der Off-Label-Expertenkommission und die Entscheidung des G-BA basierte vor allem auf einer Placebo-kontrollierten Phase III-Studie [5]. Durch die Therapie mit Sorafenib wurde bei Patienten mit einem chirurgisch nicht resezierbaren Desmoid, einem Größenwachstum von mindestens 10% nach RECIST innerhalb von 6 Monaten oder klinischen Beschwerden wurde das mediane PFS signifikant verlängert (HR 0,13; p <0,0001). Eine medikamentöse Alternative aus derselben Substanzklasse ist Pazopanib. Daten aus einer randomisierten Phase II-Studie (DESMOPAZ) verglich Pazopanib mit einer Chemotherapie aus Methotrexat plus Vinblastin bei progredienten Desmoid-Patienten (NCT01876082). Die „stable disease“ Rate nach 6 Monaten als primärer Endpunkt der Studie lag im Pazopanib-Arm bei 86 % und im Chemotherapie Arm bei 50 %. Pazopanib zeigt damit bedeutsame klinische Aktivität nach RECIST progredienten Desmoid Patienten und demonstriert Überlegenheit gegenüber einer chemotherapeutischen Behandlung mit MTX plus Vinblastin [6]. Pazopanib ist in dieser Indikation nicht zugelassen. Als weiterer Tyrosinkinase-Inhibitor wurde Imatinib getestet. Mit Imatinib wurden im Fall lokal progredienter/rezidivierter AF bei teilweise ausgiebig vorbehandelten Pat. prospektiv Remissionsraten von 10-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
15% und 12-Monats-Progressionsarreststraten von 37-66% beschrieben [7-9]. Auch Imatinib ist in dieser Indikation nicht zugelassen. Vor der Verfügbarkeit der Multikinase-Inhibitoren wurden sehr unterschiedliche Therapieansätze verfolgt. Hierzu zählt u. a. die antihormonelle Therapien mit hochdosiertem Tamoxifen [9]. Allerdings gilt sowohl für antihormonelle Maßnahmen als auch für nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID), dass die optimalen Dosierungen unbekannt sind und nur wenige Fallserien mit kleinen Patientenzahlen und heterogenen Patientenkollektiven (sporadische AF, FAP-assoziierte AF, Primär- oder Rezidivtherapie) existieren, so dass diese Therapien gemäß Guidelines nicht mehr empfohlen werden. Bei aggressiveren Verläufen, bei symptomatischer oder gar lebensbedrohlicher Erkrankung kommt eine konventionelle Chemotherapie in Betracht [10-16]. Dabei scheinen anthrazyklinhaltige Regime entsprechend retrospektiven Daten die höchsten Ansprechraten aufzuweisen, gefolgt von Methotrexat und Vinka-Alkaloidhaltigen Regimen. Auch Vinorelbin weist eine Aktivität auf und kann Vinblastin ersetzen. Pegyliertes liposomales Doxorubicin führte in einer aktuell publizierten, randomisierten Studie zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens [17]. Nirogacestat ist ein niedermolekularer, selektiver, reversibler, nicht-kompetitiver Inhibitor des Enzyms Gamma-Sekretase (GS). Es wurde initial für die Therapie Notch 1-positiver Tumoren entwickelt. Desmoidtumoren zeigen eine stark erhöhte Expression von Notch 1. Notch 1 ist ein membranständiger Rezeptor, der nach Bindung seines Liganden Delta proteolytisch gespalten wird. Dabei wird die intrazelluläre Domäne von Notch 1 (Notch intracellular domain, NICD) mithilfe der Gamma-Sekretase (GS) freigegeben und in den Zellkern transloziert. Dies führt zur Aktivierung der Transkription von Notch-Zielgenen wie HES1, MYC und CCND1. Nirogacestat hemmt die GS, verhindert die Freisetzung der NICD und inhibiert damit das Wachstum von Desmoidtumoren. Nirogacestat wird oral in der Dosis von 2 x 150 täglich appliziert. Daten aus der Zulassungsstudie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 2: Therapie mit Nirogacestat bei Pat. mit fortgeschrittenen Desmoidtumoren / aggressiver Fibromatose (DT/AF)							
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	
DeFi (NIR-DT-301) [18, 19], Dossier	fortgeschritten, progredient	Placebo	Nirogacestat	142	8 vs 41 ⁶ p = 0,0001	46 vs 77 0,29 ⁷ p < 0,001	
Gounder et al., [5]	fortgeschritten, progredient	Placebo	Sorafenib	84	20 vs 33 p = 0,0001	36 vs 81 0,13 ⁷ p < 0,001	
¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit oder TTP – Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für neue Therapie; ⁸ n. e. – nicht erreicht; ⁹ n. s. – nicht signifikant;							
Nirogacestat wurde im Oktober 2023 von der FDA, und im August 2025 für die EU zugelassen.							

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Nirogacestat 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Im deutschen Versorgungskontext ist Sorafenib als Vergleichstherapie geeignet.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 2. Studien Grundlage der erneuten Nutzenbewertung ist die randomisierte, internationale Phase-III-Studie DeFi, in die Pat. mit fortgeschrittener Erkrankung und nachgewiesenem Progress eingeschlossen wurden. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Datenschnitt war der 7. April 2022. Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [18, 19].	Für die Nutzenbewertung von Nirogacestat liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der RCT DeFi vor.
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Überlebenszeit Die Gesamtüberlebenszeit war kein formaler Endpunkt von DeFi. Todesfälle wurden im Rahmen der Arzneimittelsicherheit erfasst.	Für die Mortalität liegt kein signifikanter Unterschied vor.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In DeFi war bis zum Datenschnitt ein Pat. im Placebo-Arm verstorben.	
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt von DeFi. Er wurde radiologisch erfasst. Hier führte Nirogacestat zu einer statistisch signifikanten Verlängerung (HR 0,42; p<0,001). Die Ansprechrate wurde von 8% im Kontrollarm auf 41% im Nirogacestat-Arm gesteigert. In einer späteren Analyse zeigte sich ein weiterer Anstieg der Ansprechrate auf 45,7% [19].	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden in DeFi mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, PGIS, PGIC, GODDESS DTIS und die Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) erhoben. Hier zeigten sich Ergebnisse zugunsten von Nirogacestat für die Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 15\%$ für den Gesamtscore als auch für die Subscores der Symptome, für Schmerz und für extra-abdominale Symptome.	Die Morbidität wurde mittels GODDESS-DTSS, GODDESS DTIS, BPI-SF, PGIC, PGIS und EORTC QLQ-C30 erhoben. Es liegen Vorteile in der überwiegenden Anzahl der erhobenen Endpunkte vor. Es ist jedoch zu beachten, dass einige Symptome über mehrere Erhebungsinstrumente doppelt erfasst wurden. Die Nachteile, die aus den Symptomskalen hervorgehen, zeigen sich auch in den Analysen der Sicherheitsendpunkte und könnten somit Nebenwirkungen von Nirogacestat widerspiegeln. Angesichts der positiven Effekte mit teils deutlichem Ausmaß, lässt sich ein Vorteil für die Behandlung mit Nirogacestat hinsichtlich der

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Morbidity fest-stellen, dessen Ausmaß insgesamt als eine deutliche Verbesserung bewertet wird. Es zeigt sich ein Vorteil in der körperlichen Funktion bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
	4. 3. 3. Nebenwirkungen Die Raten schwerer unerwünschter Ereignisse lagen in DeFi numerisch etwa gleich hoch in den beiden Studienarmen. Eine Übersicht gibt Tabelle 3 mit Daten aus der Primärpublikation. <i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [18]</i>	Unter der Behandlung mit Nirogacestat traten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapie-abbrüche aufgrund von UE und im Detail UE von besonderem Interesse auf. Hinsichtlich der Nebenwirkungen wird ein Nachteil festgestellt.

Table 2. Adverse Events in the Safety Population.*

Category	Nirogacestat (N = 69)	Placebo (N = 69)
Adverse event, any grade — no. (%)	69 (100)	69 (99)
Adverse event, grade ≥3 — no. (%)	38 (55)	12 (17)
Adverse event leading to early discontinuation of nirogacestat or placebo, any grade — no. (%)	14 (20)	1 (1)
Adverse event leading to death — no. (%)	0	1 (1)
Adverse events reported in ≥15% of patients in either group, any grade — no. (%)		
Diarrhea	58 (84)	25 (36)
Nausea	37 (54)	28 (40)
Fatigue	35 (51)	26 (37)
Hypophosphatemia	29 (42)	5 (7)
Maculopapular rash	22 (32)	4 (6)
Stomatitis	20 (29)	3 (4)
Headache	20 (29)	11 (16)
Dermatitis acneiform	15 (22)	0
Vomiting	14 (20)	14 (20)
Rash	13 (19)	5 (7)
Hot flush	13 (19)	4 (6)
Alopecia	13 (19)	1 (1)
Alanine aminotransferase level increased	12 (17)	6 (8)
Covid-19	12 (17)	12 (17)
Weight gain	11 (16)	5 (7)
Cough	11 (16)	3 (4)
Abdominal pain	11 (16)	9 (13)
Aspartate aminotransferase level increased	11 (16)	8 (11)
Dyspnea	11 (16)	4 (6)
Decreased appetite	11 (16)	8 (11)
Dry skin	11 (16)	5 (7)
Tumor pain	5 (7)	13 (19)
Ovarian dysfunction‡		
In the safety population — no. (%)	27 (39)	0
In women of childbearing potential in the safety population — no. (total no. (%))	27/36 (75%)	0/3

Zusammen

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag bei 55% im Nirogacestat- vs 17% im Placebo-Arm. Bei mehr als 20% der Pat. traten Diarrhoe, Übelkeit, Fatigue, Hypophosphatämie, Exanthem, Stomatitis, akneiforme Dermatitis und Erbrechen auf. Bei 3 Patientinnen trat eine vorzeitige Menopause ein. Die Rate früher Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse lag bei 20% im Nirogacestat- vs 1% im % im Kontrollarm.	
	4. 4. Bericht des G-BA Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Er identifiziert positive Effekte bei Parametern der Symptomatik auf Basis des Patient-Reported-Outcome und bei Elementen der Lebensqualität, negative Effekte bei den unerwünschten Ereignissen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Nirogacestat anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [10]. ESMO-MCBS v1.1 Nirogacestat: 3	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	6. Kombinationstherapie Nirogacestat wird nicht in Kombination mit „neuen“ Arzneimitteln eingesetzt.	<u>Erwachsene mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern</u> Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.
	7. Diskussion Die Zulassung von Nirogacestat füllt eine therapeutische Lücke. Die orale Therapie führt zur signifikanten Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens und zur signifikanten Linderung von Symptomen sowie zur Verbesserung von Parametern der Lebensqualität. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung ist zu diskutieren: <u>Endpunkte</u> Der Endpunkt progressionsfreies Überleben ist angemessen, da er eine objektive Erfassung der Wirkung von Nirogacestat erlaubt. Damit ist der kausale Endpunkt zwischen Intervention und Symptomatik gesichert. Aus übergeordneter Sicht sind hier die Kriterien des PFÜ plus erfüllt, d. h. die Kombination der Verlängerung des bildgebend erfassten PFÜ und der Linderung unterschiedlicher Symptome.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das Gesamtüberleben ist bei diesem Krankheitsbild mit langsamen klinischen Verlauf und einem Patientenkollektiv mit einem Altersmedian von 34 Jahren kein geeigneter Endpunkt. <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u> Nach der randomisierten Studie zur Wirksamkeit von Sorafenib und der Aufnahme dieses Wirkstoffs im Jahr 2024 in die Arzneimittelrichtlinie Anlage A ist Sorafenib die geeignete ZVT. <u>Sicherheit</u> Im indirekten Vergleich erscheint das Nebenwirkungsprofil günstig gegenüber zu Sorafenib. Sorafenib ist mit stärkeren und vor allem stärker belastenden Nebenwirkungen assoziiert, z. B. schwere kutane Reaktionen. Das Risiko der frühzeitigen Menopause muss mit den Patientinnen vor Therapie besprochen und ggf. mittels Kryokonservierung von Eizellen gemanagt werden. Der Einfluss von Nirogacestat auf die Spermiogenese scheint unklar. Nirogacestat ist der neue Standard bei Pat. mit fortgeschrittenem Desmoidtumoren, auf der Basis der Qualität der Studiendaten hinsichtlich Lebensqualität und Verträglichkeit. Die Entscheidung über die Differentialtherapie wird sich vor allem an Alter, Geschlecht und Abwägung von Nebenwirkungen orientieren.	

Literaturverzeichnis

1. Weichgewebssarkome (maligne Weichgewebstumoren) des Erwachsenen. Onkopedia, April 2019.
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/weichgewebssarkome-maligne-weichgewebstumoren-des-erwachsenen/@@guideline/html/index.html>
2. Desmoid Tumor Working Group: The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. Eur J Cancer 127:96-107, 2020. DOI: [10.1016/j.ejca.2019.11.013](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.11.013)
3. Kasper B, Baumgarten C, Garcia J, et al. on behalf of the Desmoid Tumor Working Group. An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European consensus initiative between Sarcoma Patients EuroNet (SPAEN) and European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) / Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). Ann Oncol 28: 2399-2408, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx323](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx323)
4. Kasper B, Baldini EH, Bonvalot S et al. on behalf of the Desmoid Tumor Working Group. Current Management of Desmoid Tumors: A Review. JAMA Oncol 10:1121-1128, 2024. DOI: [10.1001/jamaoncol.2024.1805](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.1805)
5. Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA, et al.: Sorafenib for Advanced and Refractory Desmoid Tumors. N Engl J Med 379:2417-2428, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1805052](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805052)
6. Toulmonde M, Pulido M, Ray-Coquard IL et al.: Pazopanib or methotrexate-vinblastine combination chemotherapy in adult patients with progressive desmoid tumours (DESMOPAZ): a non-comparative, randomised, open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 20:1263-1272, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30276-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30276-1)
7. Mace J, Sybil Biermann J, Sondak V, et al.: Response of extraabdominal desmoid tumors to therapy with imatinib mesylate. Cancer 95:2373-2379, 2002. PMID:12436445
8. Heinrich MC, McArthur GA, Demetri GD, et al.: Clinical and molecular studies of the effect of imatinib on advanced aggressive fibromatosis (desmoid tumor). J Clin Oncol 24:1195-1203, 2006. DOI:10.1200/JCO.2005.04.0717
9. Penel N, LeCesne A, Bui BN et al.: Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors): an FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up. Ann Oncol 22:452-457, 2011. DOI:10.1093/annonc/mdq341
10. Azzarelli A, Gronchi A, Bertulli R, et al.: Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. Cancer 92:1259-1264, 2001. PMID:11571741
11. Constantinidou A, Jones RL, Scurr M, Al-Muderis O, Judson I. Pegylated liposomal doxorubicin, an effective, well-tolerated treatment for refractory aggressive fibromatosis. Eur J Cancer 45:2930-2934, 2009. DOI:10.1016/j.ejca.2009.08.016
12. Garbay D, Le Cesne A, Penel N et al.: Chemotherapy in patients with desmoid tumors: a study from the French Sarcoma Group (FSG). Ann Oncol 23:182-186, 2012. DOI:10.1093/annonc/mdr051

13. Gega M, Yanagi H, Yoshikawa R, et al.: Successful chemotherapeutic modality of doxorubicin plus dacarbazine for the treatment of desmoid tumors in association with familial adenomatous polyposis. J Clin Oncol 24:102-105, 2006. DOI:[10.1200/JCO.2005.02.1923](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.1923)
14. Mir O, Rahal C, Rimareix F et al.: Efficacy of oral vinorelbine in advanced/progressive desmoid tumours: An updated retrospective study in 50 patients. ASCO Annual Meeting, J Clin Oncol 34 (suppl; abstr 11050), 2016. <http://meetinglibrary.asco.org/record/123140/abstract>
15. Pang A, Macedo DVG, Carhini M, Maki RG: Pegylated liposomal doxorubicin (PLD) as an active treatment option for desmoid tumor (DT) patients. ASCO Annual Meeting, J Clin Oncol 34(suppl; abstr 11032), 2016. <http://meetinglibrary.asco.org/record/123158/abstract>
16. Skapek SX, Hawk BJ, Hoffer FA et al.: Combination chemotherapy using vinblastine and methotrexate for the treatment of progressive desmoid tumor in children. J Clin Oncol 16:3021-3027, 1998. PMID:[9738571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9738571/)
17. Hu H, Hu J, Zhang Y et al.: Phase 3 Trial of Pegylated Liposomal Doxorubicin for Patients with Advanced and Refractory Desmoid Tumors. Clin Cancer Res Jan 8, 2026. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-25-3128](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-25-3128)
18. Gounder M, Ratan R, Alcindor T et al. (2023): Nirogacestat, a γ -Secretase Inhibitor for Desmoid Tumors. N Engl J Med 388, 898-912, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2210140
19. Ratan R, Kasper B, Alcindor T et al.: Efficacy and Safety of Long-Term Continuous Nirogacestat Treatment in Adults With Desmoid Tumors: Results From the DeFi Trial. J Clin Oncol 43:3646-3651, 2025. DOI: [10.1200/JCO-25-00582](https://doi.org/10.1200/JCO-25-00582)
20. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

5.4 Stellungnahme des vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.02.2026
Stellungnahme zu	Nirogacestat (Ogsiveo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Tobias Herden, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Januar 2026 eine Nutzenbewertung zu Nirogacestat (Ogsiveo) von SpringWorks Therapeutics Ireland Limited veröffentlicht. Das Orphan Drug Nirogacestat als Monotherapie wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern. In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse der doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie stellt die G-BA-Geschäftsstelle positive sowie negative Effekte in der Endpunktkategorie Morbidität fest. Zudem weist das Arzneimittel Vorteile in der Endpunktkategorie Lebensqualität und Nachteile in der Sicherheit auf. Das pharmazeutische Unternehmen beansprucht einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen aufgrund der Vorteile in der Morbidität und der Lebensqualität, welche den temporären Nachteilen in der Sicherheit überlegen seien.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA unter anderem die relevanten Endpunkte ORR, Veränderung des Tumolvolumens, PROMIS PF Short Form 10a/13 sowie PGIS nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der	Für die Nutzenbewertung von Nirogacestat liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der RCT DeFi vor. Für die Mortalität liegt kein signifikanter Unterschied vor. Die Morbidität wurde mittels GODDESS-DTSS, GODDESS DTIS, BPI-SF, PGIC, PGIS und EORTC QLQ-C30 erhoben. Es liegen Vorteile in der überwiegenden Anzahl der erhobenen Endpunkte vor. Es ist jedoch zu beachten, dass einige Symptome über mehrere Erhebungsinstrumente

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft. Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.	doppelt erfasst wurden. Die Nachteile, die aus den Symptomskalen hervorgehen, zeigen sich auch in den Analysen der Sicherheitsendpunkte und könnten somit Nebenwirkungen von Nirogacestat widerspiegeln. Angesichts der positiven Effekte mit teils deutlichem Ausmaß, lässt sich ein Vorteil für die Behandlung mit Nirogacestat hinsichtlich der Morbidität fest-stellen, dessen Ausmaß insgesamt als eine deutliche Verbesserung bewertet wird. Es zeigt sich ein Vorteil in der körperlichen Funktion bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Unter der Behandlung mit Nirogacestat traten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapie-abbrüche aufgrund von UE und im Detail UE von besonderem Interesse auf. Hinsichtlich der Nebenwirkungen wird ein Nachteil festgestellt. In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten liegen teils deutliche Vorteile in der Endpunktkategorie Morbidität und ebenso ein Vorteil in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Demgegenüber liegen Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen vor. In einer Abwägungsentscheidung zum Ausmaß des Zusatznutzens gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Nirogacestat ein geringer Zusatznutzen im Vergleich zu Placebo vorliegt. Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Nirogacestat (D-1255)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 23. Februar 2026
von 11:00 Uhr bis 11:51 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **SpringWorks Therapeutics Ireland:**

Frau Dr. Henkel

Frau Dr. Hoffmann

Herr Dr. Waldenmaier

Frau Dr. Osowski

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Kasper

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.:**

Herr Dr. Sehn

Herr Dr. Voss

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Nirogacestat als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern. Wir haben es mit der Markteinführung eines Orphans zu tun.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 14. Januar 2026. Wir haben eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie erhalten.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer SpringWorks Therapeutics Ireland müssten anwesend sein Frau Dr. Henkel, Frau Dr. Hoffmann, Herr Dr. Waldenmaier und Frau Dr. Osowski, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Kasper und Herr Professor Dr. Wörmann, für Deciphera Pharmaceuticals B.V. Herr Dr. Sehn und Herr Dr. Voss sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, zur Dossierbewertung und dem Wirkstoff einzuführen. Wer macht das für den pU?

Frau Dr. Osowski (SpringWorks): Das mache ich gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Dr. Osowski.

Frau Dr. Osowski (SpringWorks): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, über die Evidenzlage und Einordnung des Zusatznutzens von Nirogacestat zu sprechen. Nirogacestat wurde als Orphan Drug von der Firma SpringWorks entwickelt und als weltweit erste wirksame Therapie für die systemische Behandlung erwachsener Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren zugelassen.

SpringWorks gehört seit Ende letzten Jahres zur Merck Healthcare Group. Daher sind wir heute wieder als gemischtes Team von SpringWorks und Merck vertreten. Mein Name ist Ulrike Osowski, ich leite den Bereich HTA und HEOR bei der Merck Healthcare Germany, und bitte meine Teamkollegen, sich selbst vorzustellen.

Herr Dr. Waldenmaier (SpringWorks): Mein Name ist Dirk Waldenmaier, und ich bin der Medical Director für SpringWorks in Deutschland.

Frau Dr. Henkel (SpringWorks): Luisa Henkel, guten Morgen. Ich bin Managerin für Market Access und HTA bei der Merck Healthcare Germany.

Frau Dr. Hoffmann (SpringWorks): Ich bin Katharina Hoffmann und habe die Erstellung des Dossiers verantwortet.

Frau Dr. Osowski (SpringWorks): Ich gehe zunächst auf das Krankheitsbild der Desmoidtumoren und dann auf spezifische Aspekte der Nutzenbewertung von Nirogacestat ein. Nirogacestat schließt eine bedeutende Versorgungslücke. Desmoidtumoren werden von der WHO als intermediäre Weichteiltumore klassifiziert und somit nicht als harmlose, gutartige Tumoren. Das bedeutet, sie metastasieren zwar nicht, wachsen aber lokal hochaggressiv. Sie wachsen tief infiltrativ in umliegendes Gewebe ein. Sie haben eine hohe lokale Rezidivrate nach Resektion. Die klinischen Auswirkungen sind bedrohlich und variabel abhängig von der Tumorlokalisation. Sichtbare Entstellungen bis hin zu Amputationen bei Extremitätenlokalisation belasten Patienten emotional und sozial.

Bei intraabdominaler Lokalisation kann es durch Verdrängung und Infiltration lebenswichtiger Strukturen zu lebensbedrohlichen Komplikationen wie Darmverschluss oder Perforation kommen. Die Patienten leiden an starken, zum Teil chronischen Schmerzen, Nervenschäden und Funktionsverlust. Die Lebensqualität der Patienten ist durch das komplexe klinische Bild in vielerlei Hinsicht eingeschränkt, zum Beispiel die unsichere Prognose und die Einschränkungen im Alltag durch die teils schweren Symptome. Insbesondere junge Erwachsene im Alter von 25 bis 40 Jahren sind stark betroffen und dies in einer entscheidenden Lebensphase für Beruf und Familie. Chronische Schmerzen und durch die Tumoren eingeschränkte physische Funktion bis hin zur Arbeitsunfähigkeit führen zu Einschränkungen im Lebensalltag.

Nirogacestat ist hier die erste und einzige zugelassene Therapie für diese Patienten mit hohem ungedeckten medizinischen Bedarf und schwerwiegender Symptomatik. Für Nirogacestat liegt robuste Evidenz der höchsten Evidenzstufe vor. Zur Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse aus einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie mit 142 Patienten aus sieben Ländern, davon zehn in Deutschland, vorgelegt.

Nirogacestat bewirkt eine dramatische Verlangsamung, einen Stopp des Tumorwachstums. Während unter Placebo bei jedem zweiten Patienten ein Progressionsereignis auftrat, blieben unter Nirogacestat fünf von sechs Patienten progressionsfrei. Unter Nirogacestat konnte eine vollständige Rückbildung des Tumors erreicht werden. Dies trat unter Placebo nicht ein. Die randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Studie erfasste anhand umfangreicher patientenberichteter Endpunkte die Schlüsselsymptome der Erkrankung. Unter Nirogacestat werden klinisch relevante Verbesserungen der körperlichen Funktion sowie der emotionalen Situation erreicht.

Drei von vier Patienten konnten unter Nirogacestat weiterhin ihre normalen Alltagsaktivitäten ausführen, Treppensteigen, am sozialen Leben teilnehmen, während dies nur jedem zweiten Patienten unter Placebo möglich war. Unter Nirogacestat hatte ein Drittel mehr Patienten statistisch signifikant und klinisch relevant einen erholsameren Schlaf. Dies führt zu weniger Müdigkeit, besserer Belastbarkeit, aktiverer sozialer Teilhabe. Nirogacestat bewirkt tatsächlich relevante Verbesserungen, nicht nur eine Verzögerung der Verschlechterung. Für junge Erwachsene bedeutet das Rückkehr in den Beruf statt Arbeitsunfähigkeit, Zukunftsperspektive statt Angst vor unkontrolliertem Tumorwachstum. Das ist ein neues Lebensgefühl für die Patienten.

Damit bin ich bei den spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung. Das zentrale Therapieziel sind die Symptomverbesserung, die Symptommfreiheit, die Verkleinerung, die Regression des Tumors. Mit der Zulassungsstudie von Nirogacestat wurden robuste patientenrelevante Daten vorgelegt, die dies im Vergleich zu Placebo belegen. Nirogacestat als erste zugelassene Therapie bewirkt tatsächlich messbare Verbesserungen von Schmerz und körperlicher Funktion, Schlafqualität und emotionalem Wohlbefinden, allgemeinem Gesundheitszustand. Diese Verbesserungen sollten für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden, um den Therapieeffekt von Nirogacestat umfänglich abzubilden.

Patienten berichten, dass sie durch diese Symptomverbesserungen wieder am Familienleben teilnehmen, beruflich aktiv sein und soziale Kontakte pflegen können. Diese Aspekte der Lebensqualität wurden in der Zulassungsstudie in dem krankheitsspezifischen Fragebogen GODDESS-DTIS erhoben. Die signifikanten Verbesserungen sind klinisch relevant auch für die Nutzenbewertung.

Nirogacestat ist gut verträglich mit einem gut handhabbaren Sicherheitsprofil. Die unerwünschten Ereignisse unter Nirogacestat sind größtenteils vorübergehend, gut beherrschbar und verschwanden bei Fortführung der Therapie. Dies wird auch durch die verbesserte Lebensqualität bestätigt. Mehr als die Hälfte der Patienten setzte die Nirogacestat-Therapie über mindestens zwei Jahre fort. 80 Prozent der geeigneten Patienten

entschieden sich nach der doppelblinden Phase für die Teilnahme an der Open-Label-Extension. Auch dies belegt die gute Verträglichkeit und die hohe Akzeptanz der Therapie.

Zusammenfassend erleben wir mit Nirogacestat einen therapeutischen Durchbruch: Die erste zugelassene Therapie bei Desmoidtumoren, der Stopp der Progression bis hin zur Tumorrückbildung, die Symptomverbesserung und die Verbesserung der Lebensqualität. Basierend auf den Daten aus der randomisierten placebokontrollierten Studie in dieser seltenen Indikation sehen wir einen Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen und stehen Ihnen gerne für Fragen zur Verfügung. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Osowski, für diese Einführung. – Meine erste Frage richtet sich an die Kliniker. Frau Dr. Osowski hat gerade etwas zum Krankheitsverlauf und zu den mit dem Wirkstoff angestrebten Verbesserungen gesagt. Wir möchten gerne von Ihnen hören, wie der Krankheitsverlauf bei fortschreitenden Desmoidtumoren gemeinhin verläuft. Das ist sehr wichtig, um die vorliegenden Ergebnisse, besonders der PRO besser einordnen zu können; denn, auch dazu hat Frau Osowski eingeführt, es geht hier neben anderem darum, die für die Patientinnen und Patienten belastenden Symptome ein Stück weit zu lindern. Welche Beschwerden stehen für die Patienten im Vordergrund? Wie kann man vor dem Hintergrund die Studiendaten einordnen? – Herr Professor Wörmann hat sich als erster gemeldet, danach Herr Professor Kasper. Herr Wörmann, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte anfänglich drei Besonderheiten erwähnen dann darf Professor Kasper, einer der Experten in Deutschland für die Krankheit, glaube ich, in das Detail des Krankheitsbildes einsteigen. Die erste Besonderheit ist hier, dass das in der Tat das erste zugelassene Präparat, aber nicht mehr das einzig zugelassene verfügbare in Deutschland ist. Es ist zwar nicht zugelassen aber verfügbar, die meisten von Ihnen kennen die Diskussion 2024 und 2025. Da ging es um den Off-Label-Use von Sorafenib bei genau diesem Krankheitsbild.

Damals haben wir schon den zweiten Punkt, den ich jetzt mache, hier erwähnt, nämlich dass dies eines der Krankheitsbilder ist, bei dem Overall Survival als Endpunkt nicht geeignet ist. Die Patienten sind hochmorbiditybelastet, sterben aber nicht kurzfristig an der Erkrankung. Das ist immerhin ein Krankheitsbild mit einem medianen Alter von 33 Jahren in der Studie, also eine ungewöhnlich junge Patientengruppe.

Das heißt, die Diskussion, die wir hier haben, ist ähnlich wie bei Sorafenib. Für uns ist dies das Beispiel dafür, was wir einmal PFS Plus genannt haben. Das heißt, es gibt einen fast dramatischen Effekt zum Aufhalten des progressionsfreien Überlebens. Bei Sorafenib war es 0,13. Hier ist es 0,29 als Hazard Ratio. Das ist beeindruckend. Man sieht, wie die Kurven auseinandergehen. Der größte Gewinn ist die positive Beeinflussung der Morbidität.

Das heißt, für uns übergeordnete Gedanken sind: junges Patientenkollektiv. ... (akustisch unverständlich) Wir meinen, dass PFS grundsätzlich richtig ist, wenn es mit Morbidität assoziierten, direkt patientengefühlten Endpunkten assoziiert ist. Das ist hier so, weil die Symptomatik deutlich verbessert wird. Deshalb sehen wir hier, dass es ein Präparat mit einem Zusatznutzen ist. – Das kann Herr Kasper jetzt an seinem Patientenkollektiv hoffentlich im Detail untermauern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Kasper, bitte.

Herr Prof. Dr. Kasper (DGHO): Herzlichen Dank, Herr Wörmann und Frau Osowski. Ich glaube, Sie beide haben schon sehr pointiert sehr wichtige Dinge dieser Erkrankung genannt. Es ist von der Denkweise her wichtig, hier festzuhalten: Ja, auch wenn das per Definition keine bösartige Erkrankung ist, ist es eine Erkrankung, die in diesem jungen Patientenkollektiv erhebliche Auswirkungen auf das Leben der Patienten hat. Das sind junge Patienten, die

mitten im Leben stehen. Die sind gezeichnet durch Schmerzen, Funktionsverlust, gegebenenfalls erhebliche Funktionseinschränkungen. Das ist, glaube ich, der erste wichtige Punkt. Deshalb haben wir von der WHO aus diesen Sonderbegriff „intermediär“ hier eingeführt und die Desmoide in diese Gruppe einsortiert, um klarzumachen, es ist keine rein benigne, gutartige Erkrankung. Das ist der erste wichtige Punkt.

Der zweite wichtige Punkt ist: Wir haben hier eine andere Denkweise, als wir sie sonst in der Onkologie kennen. Wir sind in der Onkologie bestrebt, den Tumor oder die Metastasen immer vollständig zu entfernen. Der Tumor muss raus. Ich sage es einfach etwas umgangssprachlich. Das ist hier anders. Das zeigt sich allein daran, dass wir bei Erstdiagnose für die Mehrheit dieser Patienten eine Strategie empfehlen, die wir Active Surveillance nennen. Wir wollen hier erst einmal schauen, ob es tatsächlich Desmoide sind, die sich progredient verhalten, die weiter wachsen, die dynamisch wachsen, oder eher in die Gruppe gehören, die stabil bleiben und letztlich für den Patienten keine Bedrohung oder keine Probleme machen.

Das heißt, diese klassischen Parameter – Overall Survival spielt hier sowieso keine Rolle, weil die Patienten zu 98 Prozent nicht in ihrer Lebenszeit eingeschränkt sind –, aber Dinge wie Ansprechrate, PFS sind nicht das Entscheidende. Es ist zwar schön, wenn wir es haben, und wir haben es auch in der Studie sehr deutlich, aber das, was wichtig ist, und das wurde schon mehrfach genannt, ist das, was wir mit diesen ganzen Patient-reported-Outcome-Daten erfasst haben, das heißt Schmerzlinderung, Funktionsverbesserung, Verbesserung des Schlafs, Verbesserung der Physical and Role-Function usw. usf. Das ist das, was hier entscheidend ist. Das sehen wir mit dieser Substanz extrem früh innerhalb der ersten wenigen Tage. Wenn wir uns all diese Kurven anschauen, die mit den unterschiedlichsten Patient-reported-Outcomes-Tools erfasst wurden, so gehen die Kurven ganz am Anfang innerhalb der ersten ein, zwei, drei Wochen nach Therapiebeginn schon auseinander und bleiben auch auseinander, wenn man es mit Placebo in dieser DeFi-Studie entsprechend vergleicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Kasper. – Ich schaue in die Runde. Wer hat Fragen? – Frau Müller von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, bitte.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank an die Kliniker für ihre Ausführungen. Ich habe einige Fragen, die erste davon an den pU. Das ist mir erst nach dem, was Professor Wörmann zu PFS Plus ausgeführt hat, in den Kopf gekommen. Dann habe ich noch Fragen an die Kliniker zum Krankheitsverlauf.

An SpringWorks oder Merck habe ich die Frage: Wie lange wurden die PRO erhoben? Wurden die PRO auch nach Progress weiter erhoben? Bilden die das ab, was nach Progress geschieht oder die Zeit vorher?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann vom pU dazu etwas sagen? – Frau Hoffmann, bitte.

Frau Dr. Hoffmann (SpringWorks): Die PRO wurden vor Progression erfasst. Ein Progressionsereignis hat in den meisten Fällen zum Therapieabbruch geführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hoffmann. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Okay, also die nachteiligen Wirkungen eines Progresses wurden nicht erfasst, sondern praktisch vorher, bevor es zum Progress kam. Gut. – Dann habe ich an die Kliniker Fragen. Die erste ist: Welche Bedeutung hat die Veränderung des Tumolvolumens bei dieser Indikation, also fortschreitende Desmoidtumoren aus klinischer Sicht? Wie gesagt, diese Gruppe, nicht die, die von vornherein keinen Progress zeigen. Kommen spontane Rückbildungen vor?

Herr Prof. Dr. Kasper (DGHO): Soll ich das beantworten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr Kasper.

Herr Prof. Dr. Kasper (DGHO): Ich fange mit der zweiten Frage an. Es gibt spontane Rückbildungen, die in der Literatur beschrieben sind. Der Verlauf kann biologisch sehr variabel sein. Genau das ist der Grund, warum wir bei Erstdiagnose diese Active-Surveillance-Strategie wählen, um herauszufinden, wie sich das Desmoid im speziellen Fall entwickelt. Aber man muss sagen, in der Studie war RECIST-Progredienz Einschlusskriterium. Das heißt, die Patienten mussten bei Einschluss eine mindestens 20-prozentige Progression per RECIST gezeigt haben. Das heißt, es geht in dieser Studie und letzten Endes auch für die Bewertung des Medikaments nur um diese Patientengruppe mit entsprechender Krankheitsprogression. So ist auch die Zulassung.

Ob man das klassisch per RECIST auswertet oder ob man das wieder, wie wir das auch gemacht haben, mit einer Volumenmessung macht, ist aus meiner Sicht nicht die entscheidende Frage. Wir sehen eine deutliche Volumenreduktion unter Nirogacestat, wie wir auch in 41 Prozent ein Ansprechen per RECIST und bei 50 weiteren Prozent eine stabile Erkrankung sehen. Nur ein Patient war im Rahmen der Studie unter Nirogacestat überhaupt progredient. Aber wie gesagt, ich glaube, um das noch einmal zu wiederholen, das ist nicht der entscheidende Fokus bei dieser Erkrankung, sondern wichtig ist, dass es den Patienten klinisch besser geht, dass sie eine klinische Verbesserung haben, Schmerzreduktion, Funktionsverbesserung usw. usf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kasper. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Das haben Sie vorher schon ausgeführt, aber für uns ist es wichtig – den Fokus auf die PRO verstehe ich –, ob bei dieser speziellen Patientengruppe auch spontane Rückbildungen vorkommen. Ich habe das jetzt so verstanden, dass es bei Patienten, die in der Studie mit Progress waren, weil das das zugelassene Anwendungsgebiet ist, eher nicht vorkommt.

Ich habe eine zweite Frage: Herr Professor Wörmann, Sie haben auch auf die OLU-Bewertung von Sorafenib abgehoben, die wir 2004 diskutiert haben. Die Grundlage dieser Expertenbewertung war ebenfalls eine placebokontrollierte Studie, die zu einer Teil-A-Einordnung geführt hat, kleiner als diese hier, auch eine RCT, die Gounder-Studie. Dort haben sich auch Nebenwirkungen gezeigt. Hier zeigen sich im Placebo-Vergleich in beiden Studien auch Nebenwirkungen. Wie würden Sie aus klinischer Erfahrung den Stellenwert einordnen? Ich weiß, wir haben keinen Vergleich Nirogacestat im Vergleich zu den OLU-Optionen, die teilweise eingesetzt werden, insbesondere im Vergleich zu Sorafenib. Können Sie dazu aus Ihrer Erfahrung etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Kasper (DGHO): Wir haben in den letzten Jahren keine andere Chance gehabt. Die Sorafenib-Studie von meinem Kollegen, Herrn Gounder aus New York, die Sie angesprochen haben, war die erste placebokontrollierte Phase-III-Studie in dieser Indikation überhaupt. Das ist eine sehr lehrreiche Studie, durchaus mit einem positiven Ergebnis zugunsten von Sorafenib. Aber ich würde es so vergleichend sagen: Es ist in der Wirksamkeit nicht so gut wie die Substanz, über die wir heute sprechen, und – das ist, glaube ich, der wesentlich entscheidendere Punkt – es ist von der Verträglichkeit in dieser jungen Patientenpopulation erheblich schlechter. Die Patienten leiden unter erheblichen Hautreaktionen, Diarrhoen, Hand-Fuß-Syndrom, was gerade in dieser jungen Patientenpopulation ein Problem ist.

Das ist vom Vergleich her deutlich ungünstiger. Wir haben genügend Erfahrung über die letzten Jahre gesammelt, weil wir es aus Mangel an Alternativen eingesetzt haben. Aber von der Wirksamkeit und vom Nebenwirkungsspektrum her ist Nirogacestat aus meiner Sicht deutlich günstiger einzuschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Kasper. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Wie gesagt, die klinische Einschätzung ist klar. Wir haben hier keinen direkten Vergleich. Aber das war schon sehr wertvoll für uns. – Ich habe noch eine letzte Frage. Bei den

EORTC-Auswertungen zeigten sich bei der Morbidität viele Vorteile. Aber es zeigten sich auch drei Nachteile in den EORTC-Fragebögen. Meine Frage ist: Ich bin mit dem Krankheitsbild nicht so vertraut. Das sind Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust und Diarrhoe. Würden Sie so etwas als Symptome von Desmoidtumoren per se erwarten? Die können ja sehr unterschiedlich sein. Sie haben es als typische Nebenwirkungen genannt, Professor Wörmann. Aber vielleicht könnten Sie dazu noch einmal ausführen. Ich weiß nicht, die Lokalisationen sind vielfältig. Kann so etwas vorkommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kasper, bitte.

Herr Prof. Dr. Kasper (DGHO): Natürlich sind das keine Merkmale der Erkrankung an sich. Das sind schlichtweg die Nebenwirkungen, die wir mit der Substanz haben. Ich meine, Diarrhoe gehört zu einer der häufigsten Nebenwirkungen, die wir bei Nirogacestat sehen. Das andere war Übelkeit und damit verbunden die Appetitlosigkeit. Wie gesagt, keine Wirkung ohne Nebenwirkungen. Das sind die Nebenwirkungen, die wir unter Nirogacestat sehen, die aber gut handelbar und managebar sind. Aber das ist genau das, was der EORTC abbildet – ganz einfach.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eine kurze Ergänzung: Ich glaube, das Wichtigste haben wir in der Stellungnahme gesagt, dass wir gerade bei dieser Abwägung, die wir jetzt haben, Sorafenib, neues Präparat, der Patient entscheidet. Diese Nebenwirkungen wie Hand-Fuß-Syndrom sind belastend. Sie haben auch mitbekommen, dass Sorafenib auch in den anderen zugelassenen Indikationen erst Niere, dann Leber kaum noch eingesetzt wird, sondern weitestgehend durch andere Kinaseinhibitoren abgelöst wurde, die zum Teil wirksam sind, aber besseres Nebenwirkungsspektrum haben.

Ein kleiner Punkt, der noch zu beachten war, ist, dass es möglicherweise eine etwas frühere Menopause bei jungen Frauen gibt. Das ist etwas, was man zumindest besprechen muss, weil es potenziell die Familienplanung beeinflusst. Das ist nur eine kleine Gruppe, aber wir haben es extra erwähnt, weil es gerade bei dieser Patientengruppe mit langer Lebenserwartung ein relevanter sozialer Punkt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, sind alle Fragen beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, es ist alles sehr ausführlich beantwortet. Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Frau Teupen, Frau Wernecke, Herrn Angoumis und Frau Dörries. Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Wir haben eine Frage zu den Endpunkten, die erhoben, aber nicht ausgewertet wurden. Bei PROMIS PF geht es laut der Nutzenbewertung um die unklare Validität und dass Patienten nicht in die Item-Auswahl eingebunden sind. Vielleicht kann der pU dazu etwas sagen.

Zu der Frage des Endpunktes PGIC: Da wird kritisiert, dass es aufgrund der langen Beobachtungsdaten einen Recall-Bias gibt. Vielleicht können Sie einen Satz sagen, wie Ihre Einschätzung dazu ist. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Osowski, bitte.

Frau Dr. Osowski (SpringWorks): Ich möchte die Frage zu den PROMIS-Fragebögen an Frau Hoffmann weiterreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hoffmann, bitte.

Frau Dr. Hoffmann (SpringWorks): Der PROMIS wurde in seiner 10a Shortform verwendet, und es geht hier vor allem um physische Funktionen, die sich auf den Alltag auswirken. Wir haben den im Dossier auch als Lebensqualitätsendpunkt einsortiert, weil wir hier diesen direkten Einfluss auf das Leben der Patienten abbilden können. Zusätzlich wurden zwei, drei

Items aus der Item-Datenbank hinzugefügt, um es spezifisch an die Indikation anzupassen. Da wurde dann gefragt: Wie kann man den Rücken drehen und beugen? Gibt es Schwierigkeiten bei täglichen Arbeiten? Wir sehen hier im Ergebnis: Beim kürzeren Fragebogen ohne die drei Items haben wir für Nirogacestat einen erheblichen Zusatznutzen vom Ausmaß ableiten können. Das spiegelt sich in der ergänzten Version mit den zusätzlichen Items wider und ist außerdem gleichgerichtet mit dem spezifischen Fragebogen, dem GODDESS, den wir dargestellt haben. Hier sieht man konsistente Effekte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hoffmann. – Haben Sie noch eine Ergänzung, Frau Osowski?

Frau Dr. Osowski (SpringWorks): Nein, es ist alles dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen.

Frau Teupen: Und die Kritik, dass Patienten nicht in die Einbindung der Items eingebunden wurden. Können Sie dazu etwas sagen? Haben Sie das gemacht? Dann hatte ich noch eine zweite Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hoffmann, bitte.

Frau Dr. Hoffmann (SpringWorks): Der PROMIS ist ein generischer Fragebogen, der die physische Funktion misst. Der wurde meines Wissens nicht extra für Desmoidtumoren validiert. Aber wie gesagt, die Ergebnisse sprechen für sich und decken sich mit den spezifischen Fragebögen. Deshalb gehen wir davon aus, dass es hier schon ein relevanter Effekt ist, der dargestellt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Professor Kasper hat sich dazu auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Kasper (DGHO): Ja, ich wollte dazu ergänzen: Ich meine, bei den Patienten, die ich behandelt habe, haben wir die Wirksamkeit definitiv gesehen. Aber ich muss ganz ehrlich sagen, was mich bei den Daten in dieser Konsistenz überrascht hat, waren diese ganzen Patient-Reported-Outcome-Daten, und zwar, dass die über alle Tools, die wir eingesetzt haben, so konsistent waren. Wir haben ganz neue Tools wie diesen GODDESS-Score eingesetzt, der spezifisch für die Desmoide übrigens gemeinsam mit einer Patientenorganisation entwickelt wurde. Aber auch der ganz alte traditionelle EORTC QLQ-C30 hat genau die gleichen positiven Ergebnisse gezeigt. Das wollte ich noch einmal unterstreichen. Das ist das, was mich persönlich sehr überrascht und sehr positiv gestimmt hat, dass das so konsistente Ergebnisse waren – mit allen Tools, die wir eingesetzt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kasper. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Danke nochmal. Ich hatte auch noch zu dem PGIC zum Recall-Bias gefragt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): pU? Frau Henkel, bitte.

Frau Dr. Henkel (SpringWorks): Letztendlich bezieht sich der PGIS, wie Sie gesagt haben, auf die Veränderung der Symptomatik zum Baseline-Status. Allerdings wollte ich hier noch einmal betonen, dass wir eine gute Verbesserung des Allgemeinzustands und der Symptomatik, wie Herr Professor Kasper gesagt hat, auch innerhalb der anderen Patient-Reported-Outcomes messen können, die entsprechend eine kürzere Bezugszeit haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Wernecke vom GKV-SV, bitte.

Frau Wernecke: Ich hätte zwei Nachfragen zu dem bisher Gesagten, und zwar an die Kliniker. Wir haben hier in der Studie vorwiegend – also was heißt vorwiegend – Frauen. Ungefähr zwei

Drittel der Patienten sind Frauen. Entspricht dieses Patientenkollektiv auch dem Patientenkollektiv in der Versorgung?

Herr Prof. Dr. Kasper (DGHO): Ja, exakt genauso. Wir haben eine typische Alterspopulation zwischen 25 und 35 bis 40 ungefähr und zwei Drittel/ein Drittel Frauen und Männer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Kasper, für diese klare Antwort. – Frau Wernecke, bitte.

Frau Wernecke: Dann hätte ich nur noch eine kurze Rückfrage. Es wurde schon etwas zum bisherigen Einsatz von Sorafenib gesagt. Gibt es neben den Nebenwirkungen, die Sie gerade angesprochen haben, noch andere Faktoren, warum Patienten nur für das eine oder das andere, also Sorafenib oder Nirogacestat, infrage kommen? Oder ist es vor allem das Nebenwirkungsprofil, das für Sie in der Praxis entscheidungstragend wäre?

Herr Prof. Dr. Kasper (DGHO): Ja, es ist das Nebenwirkungsprofil, es ist aber auch die Wirksamkeit. Man muss vielleicht erwähnen, dass die Studien etwas anders konzipiert waren. Die DeFi-Studie hier hatte RECIST-progrediente Patienten als Einschlusskriterium. Das war in der Gounder Sorafenib-Studie so nicht der Fall. Die konnten zwar klinisch, aber auch radiologisch progredient sein, mussten aber keine RECIST-Progredienz haben. Das heißt, wir haben hier wahrscheinlich eine nicht so saubere Population, wie wir sie in der DeFi-Studie haben. Das zeigt sich übrigens auch schlichtweg in der Tatsache, dass wir ein 20-prozentiges Ansprechen im Placebo-Arm in der Sorafenib-Studie hatten. Nur um das klar zu machen: Die Wirksamkeit von Sorafenib ist sicherlich deutlich weniger einzuschätzen als von Nirogacestat bei einem aus meiner Sicht deutlich schlechteren und ungünstigeren Nebenwirkungsprofil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Kasper. – Frau Wernecke, bitte.

Frau Wernecke: Vielen Dank für die Einordnung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Angoumis von der FB Med, bitte.

Herr Angoumis: Ich habe eine gezielte Rückfrage zum Fragebogen GODDESS-DTIS. Sie argumentieren in der eingegangenen Stellungnahme, dass der GODDESS-DTIS die Lebensqualität erfasst. In der Nutzenbewertung kamen wir allerdings zu dem Schluss, dass eine Zuordnung zur Endpunktkategorie Morbidität adäquat ist, da die soziale Dimension nicht direkt über den Fragebogen abgebildet wird, der allerdings ein integraler Bestandteil der Lebensqualität ist. Somit kamen wir zu dem Schluss, dass das multidimensionale Konstrukt der Lebensqualität nicht vollständig durch die Subskala DTIS abgebildet wird. Insbesondere argumentieren Sie, dass sich die körperliche Beweglichkeit, der Schlaf oder die emotionalen Belastungen im Anwendungsgebiet, die mit dem Instrument DTIS erfasst werden, unmittelbar auf die soziale Teilhabe auswirken würden. Allerdings sind Aspekte der sozialen Teilhabe nicht direkt in den erfragten Items ersichtlich, weshalb wir, wie gesagt, schon die Einordnung der Mobilität als adäquat eingeordnet haben.

Wir wollten in dem Zusammenhang gerne nachfragen, wie es sich mit den Items 9 und 11 verhält. Das sind die Einzel-Items der DTIS-Skala, die aus unserer Sicht zumindest mit dem Item 9 zur Meinung von Menschen aufgrund des Aussehens soziale Aspekte im Ansatz adressieren. Sie beschreiben, dass diese Items keiner Domäne zugeordnet und keiner eigenständigen psychometrischen Prüfung unterzogen wurden. Vor dem Hintergrund, dass diese Validierungsstudie von Ihnen selbst initiiert und durchgeführt wurde, stellt sich für uns die Frage, warum auf eine weitergehende psychometrische Validierung dieser Items verzichtet wurde. Diese Frage stellt sich insbesondere vor dem Hintergrund der heute breit dargelegten sozialen Auswirkungen der Erkrankung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dazu hat sich Frau Hoffmann vom pU gemeldet. Bitte schön.

Frau Dr. Hoffmann (SpringWorks): Sie sagen schon selbst, es gibt hier die 14 Items des DTIS, die verschiedene Aspekte des Krankheitsbildes abbilden. Einige davon haben direkten Einfluss auf die Lebensqualität und wirken sich indirekt auf soziale Komponenten aus. Fragen nach spezifischen Gefühlen, Fragen, wie nehme ich mich selbst wahr, haben direkten Einfluss auf die sozialen Interaktionen eines Individuums, wie wir es dargestellt haben. Die DTIS wurde als Lebensqualitätsinstrument umfangreich validiert, und es wurde sich dann dagegen entschieden, diese drei Items aufgrund Überschneidung beispielsweise mit anderen im Instrument enthaltenen Fragen mit in den Gesamtscore einzubinden. Wir haben hier die beste Konstruktvalidität, einfach die beste generelle Anwendung dieses Instruments, wenn diese 14 Items, wie wir sie im Dossier dargestellt haben, ausgewertet werden. Es wurden vor der Erstellung dieses Instruments Konzeptinterviews durchgeführt. Mit Patienten zusammen wurden die wichtigsten Aspekte der Erkrankung im Hinblick darauf identifiziert, dass es ein Lebensqualitätsinstrument sein sollte. Deshalb halten wir weiterhin daran fest, dass hier direkt unmittelbar auch für die soziale Komponente wichtige Aspekte abgebildet sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hoffmann. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ein kurzer Punkt, der nicht zu belehrend klingen darf: Aber fast seit wir die Stellungnahmen für die medizinischen Fachgesellschaften machen, führen wir die Lebensqualität unter der Überschrift „Morbidity“ auf. Wir trennen das nicht und es ist auch kein Gegeneinander, sondern wir halten Lebensqualität für ein Element von Morbidity, das Patienten erheblich beeinträchtigt. Ich wollte es nur formal sagen, wir würden das nicht trennen und auch in Zukunft nicht ändern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Angoumis, haben Sie weitere Fragen?

Herr Angoumis: Vielen Dank für die Ausführungen. Verstehe ich das richtig, dass aufgrund der Konstruktqualität die Items nicht berücksichtigt wurden, die die soziale Dimension in Ansätzen praktisch aufgreifen? Das heißt, ausschlaggebend war die Auswertung zur Konstruktvalidität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hoffmann, bitte.

Frau Dr. Hoffmann (SpringWorks): Genau, Sie beziehen sich sicher auf ein spezifisches Item, aber das war hier aufgrund der psychometrischen Daten nicht in den Gesamtscore einzubeziehen. Die anderen 14 Items sind die relevanten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Angoumis, ist die Frage beantwortet?

Herr Angoumis: Ja, vielen Dank. Ich habe eine weitere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Angoumis: Die bezieht sich auf die Morbidity innerhalb des Anwendungsgebietes. Sie haben dargelegt, dass es sich um eine hochmorbide Patientenpopulation handelt. Wir haben uns die Baseline-Werte angeschaut, insbesondere zu den PRO. Hier wollte ich in Richtung Herrn Professor Kasper fragen, inwiefern die Population der DeFi-Studie einer hochmorbiden Patientenpopulation entspricht, weil die Baseline-Werte unserer Interpretation nach eher im unteren Drittel zu den meisten patientenberichteten Endpunkten einzuordnen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kasper, Sie wurden direkt angesprochen. Bitte.

Herr Prof. Dr. Kasper (DGHO): Natürlich ist es ein gewisses Spektrum, was wir da an Patienten sehen. Es gibt auch Desmoide, die überhaupt keine Beschwerden machen und wir trotzdem eine Wirksamkeit sehen können. Ich denke aber, die Daten an sich und vor allem die Verbesserungen, die wir in den entsprechenden Patient-Reported-Outcome-Measures gesehen haben, sprechen für sich und zeigen, selbst wenn wir auf einem relativ niedrigen

Niveau gestartet sind, hat es trotzdem zu deutlichen Verbesserungen, statistisch signifikanten Verbesserungen bei den Patienten geführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Kasper. – Herr Angoumis, Nachfrage?

Herr Angoumis: Das ist geklärt, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Dörries von der Fb Med, bitte.

Frau Dörries: Ich würde an meinen Kollegen zwei Fragen anschließen, direkt an den pharmazeutischen Unternehmer. Es geht einmal um die Sensitivitätsanalysen, die Sie in der Stellungnahme adressiert hatten. In dieser führen Sie aus, dass die Robustheit der PRO-Ergebnisse durch diese Sensitivitätsanalysen belegt sei, und verweisen da oder besser gesagt referenzieren auf den EPAR. Nach unserem Verständnis beziehen sich diese Sensitivitätsanalysen, die Sie referenzieren, aber auf die kontinuierlichen Auswertungen mittels MMRM und nicht auf die Analysen, die wir in der Nutzenbewertung dargestellt haben, den sogenannten Ereigniszeitanalysen. Jetzt stellt sich uns die Frage, ob Sie hier noch einmal Sensitivitätsanalysen durchgeführt haben, indem Sie quasi das geprüft haben und sich das bestätigt hat, und ob es da von Ihrer Seite gegebenenfalls noch ergänzende Analysen gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hoffmann, bitte.

Frau Dr. Hoffmann (SpringWorks): Ja, wir haben uns dazu entschieden, Ereigniszeitanalysen vorzulegen, gerade um diesen Punkt mit der Darstellung nach Zyklen besser darstellen zu können, also methodisch hier korrekter zu liegen. Und ja, im EPAR gibt es zu den fehlenden Daten Sensitivitätsanalysen spezifisch für die GODDESS-Domänen DTSS, DTIS, für den BPI, für PFS. Da wurde die Jump-to-Reference-Methode, also eine sehr konservative Imputationsmethode angewendet, um zu schauen, welchen Einfluss diese fehlenden Daten auf die jeweiligen Arme haben. Trotzdem waren sie robust. Für die Ereigniszeitanalysen haben wir diese Sensitivitätsanalysen nicht wiederholt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hoffmann. – Frau Dörries, bitte.

Frau Dörries: Vielen Dank für die Rückmeldung. Bei der zweiten Frage, die ich gerne noch an den pharmazeutischen Unternehmer stellen möchte, geht es klar um das PFS und hier konkret um die Ergänzung beim PFS, was Sie mit Protokoll Amendment 5 eingeführt haben, und zwar der klinischen Progression. Sie hatten definiert, als Kriterien werden das Auftreten oder die Verschlechterung von Symptomen genannt, die zu einer globalen Verschlechterung des Gesundheitszustandes führen und einen Therapieabbruch oder den Beginn einer Folgetherapie nach sich ziehen. So war die klinische Progression definiert.

In der Nutzenbewertung haben wir kritisiert, dass es nicht nachvollziehbar ist, anhand welcher objektiven und auch standardisierten Kriterien diese Bewertung letztendlich erfolgt. In der Stellungnahme haben Sie dazu meiner Ansicht nach keine Stellung genommen und deshalb wollten wir Ihnen hier gerne die Möglichkeit geben, dazu zu antworten. Deshalb meine Frage an Sie: Können Sie uns bitte noch einmal erläutern, auf welcher Grundlage diese Verschlechterung als klinische Progression eingestuft wurde, gegebenenfalls welche Instrumente oder auch Schwellenwerte genutzt wurden und auch die Frage, die sich anschließt, wie eine Konsistenz über diese Studienzentren hinaus gewährleistet werden konnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Henkel, bitte.

Frau Dr. Henkel (SpringWorks): Initial wurde der klinische Progress, wie Sie gesagt haben, durch den Prüfarzt auf der Grundlage der signifikanten Verschlechterung der Symptomatik festgestellt. Es war sicherzustellen, dass die Verschlechterung der Symptomatik wirklich im Zusammenhang mit einem Fortschreiten der Grunderkrankung, also der Desmoidtumor-Erkrankung, stand. Wenn diese Symptomatik so schlecht war, dass eine Notfallbehandlung notwendig war, sprich: das Absetzen der Studientherapie, ein Ausschluss aus der Studie und

das Zurückgreifen auf andere Therapieoptionen, dann wurde in diesem Fall ein klinischer Progress festgestellt. Dieses initial vom Prüfarzt festgestellte klinische Progressionsereignis musste aufgrund der Basis der gleichen Kriterien noch einmal von einem externen Expertenkomitee bestätigt werden. Auch hier war sicherzustellen, dass dieser Progress wirklich aufgrund eines Fortschreitens der Grunderkrankungen erfolgt ist. Die Gründe hierfür konnten je nach Symptomlast unterschiedlich sein. Die RECIST-Auswertungen wurden dem externen Expertenkomitee ebenfalls vorgelegt, mussten aber nicht noch einmal bestätigt werden, weil dies bereits durch ein Central Review erfolgt war. Insgesamt trat ein qualifiziertes klinisches Progressionsereignis im Nirogacestat-Arm auf im Vergleich zu sechs dieser Ereignisse im Placebo-Arm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Henkel. – Herr Professor Kasper zur Ergänzung, bitte.

Herr Prof. Dr. Kasper (DGHO): Ja, ich wollte ergänzen: Erstens muss man festhalten, dass das Einzelfälle waren. Das ist wichtig. Das Zweite ist, es gibt tatsächlich diese klinischen Fälle. Wir müssen hier nach RECIST auswerten. Das ist eine ganz formale Auswertung. Wenn aber der Tumor, ich sage einmal so, in die falsche Richtung wächst und wir in dieser Richtung niemals eine RECIST, eine mehr als 20-prozentige Größenzunahme erreichen, dann hat der Patient oder die Patientin zunehmende Beschwerden, weil der Tumor größer wird. Wir wissen aber, dass wir eigentlich diese RECIST-Progression nicht erreichen werden. Genau das waren diese Situationen, in denen man gesagt hat, das ist eine klinische Progression. Ich will hier erreichen, dass ich den Patienten mit irgendetwas anderem behandeln kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kasper. – Frau Dörries, Nachfrage?

Frau Dörries: Ja, eine kurze Nachfrage an Frau Henkel: Sie sagten gerade, dass die Verschlechterung über die Signifikanz in den PRO – – Das war letztendlich das Merkmal, wonach der Prüfarzt entscheiden konnte, hier ist eine Verschlechterung. Was ich mich gerade frage: Sie hatten wahnsinnig viele PRO in der Studie DeFi erhoben. Was war das ausschlaggebende PRO? Oder bezogen auf alle: Mussten zwei von vier PRO erfüllt sein? Wie war das operationalisiert? Wie muss man sich das vorstellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Henkel, bitte. Sie wurden direkt adressiert.

Frau Dr. Henkel (SpringWorks): Generell ging es um eine signifikante Verschlechterung der Symptomatik. Damit war sich nicht auf einen einzelnen PRO spezifiziert, der eine Verschlechterung zeigen musste, sondern es ging um eine allgemein signifikante Verschlechterung des Gesundheitsstatus. Genau definiert, welcher PRO hier spezifisch eine Verschlechterung zeigen musste, war meiner Meinung nach nicht gegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Henkel. – Frau Dörries, bitte.

Frau Dörries: Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Müller hat eine Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Sie haben eben zu der Frage der Fb Med ausgeführt, wie ein Progress genau festgestellt wird, ob es Schwellenwerte für Verschlechterung gab usw. Jetzt ist meine Frage, nicht zum Progress, sondern zur Veränderung des Tumorumfanges, worauf Sie ebenfalls abgehoben haben, dass sich da eine Verbesserung gezeigt habe. Wie wurde die genau bestimmt? Floss da so etwas auch mit ein, oder war das einfach eine Volumenveränderung? Nur um sicherzugehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Hoffmann, bitte.

Frau Dr. Hoffmann (SpringWorks): Die Tumorumfangbestimmung ist genau das: eine Tumorumfangbestimmung, ein objektiver Messwert, der hier angelegt wurde. Wir haben

beispielsweise im Dossier dafür die entsprechenden Effektmaße vorgelegt. Hedges'g' g ist ein Maß, das die klinische Relevanz zum Beispiel zeigen kann, und das ist hier der Fall. Hier gibt es keine MCID. Es wurde eine Messung vorgenommen, und ja, wir haben es hier supportiv dargelegt, und wir sehen eine Verbesserung auch hier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hoffmann. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Das hatte ich vermutet, aber sicherheitshalber noch einmal nachgefragt. Also keine Minimal Important Difference, die man vorher bestimmen konnte. Deshalb haben Sie die standardisierte Relevanzschwelle nach Hedges'g' g dafür verwendet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann gebe ich Ihnen, Frau Osowski – ich vermute, Sie machen das wieder –, die Möglichkeit, die letzten 50 Minuten zusammenzufassen, wenn das gewünscht ist. Bitte schön.

Frau Dr. Osowski (SpringWorks): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für die Möglichkeit, hier den erheblichen Zusatznutzen von Nirogacestat noch einmal darzustellen, die erste zugelassene Therapie, nachgewiesen in einer Phase-III-Studie randomisiert, doppelblind, kontrolliert gegenüber Placebo. Nirogacestat bewirkte bei den Patienten eine klinisch relevante, signifikante Verbesserung der Symptome, der Schmerzen, lässt den Tumor bis zur vollständigen Remission schrumpfen und verbessert die Lebensqualität. Daher sehen wir diesen erheblichen Zusatznutzen für Nirogacestat. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit und noch einen angenehmen Sitzungsverlauf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an Herrn Professor Kasper und Herrn Professor Wörmann. Damit schließe ich diese Anhörung. Wir werden das selbstverständlich diskutieren, was heute besprochen und diskutiert wurde. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:51 Uhr