

Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
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 Tumolvolumens, 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 Tumolvolumenbestimmung ist genau das: eine Tumolvolumenbestimmung, 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