

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nirogacestat (Ogsiveo®)

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.10.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	32
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse der RCT-Phase der Studie DeFi (NIR-DT-301) – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	32
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	33
Tabelle 1-13: Empfohlene Dosismodifikationen bei Nebenwirkungen bei mit Ogsiveo behandelten Patienten.....	35

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Alpha-ID	Alpha-Identifikationsnummer
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
BSC	Best Supportive Care
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DTIS	Desmoid Tumor Impact Scale
DTSS	Desmoid Tumor Symptom Scale
EAC	Endpunktbewertungsausschuss (Endpoint Adjudication Committee)
EMA	Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EU	Europäischen Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GODDESS	GOunder/Desmoid Tumor Research Tumor Foundation DEsmoid Symptom/Impact Scale
GS	Gamma-Sekretase
HR	Hazard Ratio
MMRM	Mixed Model with Repeated Measures
NSAID	Nichtsteroidale Antirheumatika (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug)
OLE	Open-Label Extension
ORR	Gesamtansprechrates
PFS	Progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival)
PGIC	Patients Global Impression of Change

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PGIS	Patients Global Impression of Severity
PHA	Proportional Hazard Assumption
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PROMIS-PF	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Physical Function
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment Emergent Adverse Events
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitoren
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WOCBP	Gebärfähige Frauen (Women Of Childbearing Potential)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	SpringWorks Therapeutics Ireland Limited
Anschrift:	SpringWorks Therapeutics Ireland Limited 70 Sir John Rogerson's Quay, Dublin 2, D02 R296, Co. Dublin, Ireland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	SpringWorks Therapeutics Ireland Limited
Anschrift:	SpringWorks Therapeutics Ireland Limited 70 Sir John Rogerson's Quay, Dublin 2, D02 R296, Co. Dublin, Ireland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Nirogacestat Hydrobromid
Handelsname:	Ogsiveo®
ATC-Code:	L01XX81
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43012
Pharmazentralnummer (PZN)	19759816, Ogsiveo 100 mg 56 Filmtabletten 19759822, Ogsiveo 150 mg 56 Filmtabletten
ICD-10-GM-Code	D48.1
Alpha-ID	I69637 D48.1 873 Abdominales Desmoid I71235 D48.1 873 Aggressive Fibromatose I32678 D48.1 873 Desmoid I17213 D48.1 873 Desmoidfibrom I114429 D48.1 873 Desmoidfibromatose I32677 D48.1 873 Desmoidtumor I32686 D48.1 873 Extraabdominales Desmoid

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Nirogacestat als Monotherapie wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern	14.08.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

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

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern	Nicht zutreffend ^c

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.
c: Nirogacestat ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung. Sein medizinischer Zusatznutzen gilt daher nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt.

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

Nirogacestat hat am 17.10.2019 eine Orphan Drug Designation (EU/3/19/2214) von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) erhalten, welche durch die Europäische Kommission bestätigt wurde. Gemäß § 35a (1) Satz 11 des Sozialgesetzbuches (SGB) V und § 12 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der Zusatznutzen von Nirogacestat durch die Zulassung und Einordnung als Orphan Drug als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nicht zu erbringen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Nirogacestat als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren die eine systemische Behandlung erfordern, bilden die Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie DeFi (NIR-DT-301) die bestmögliche Evidenz (Evidenz-Level 1b). Die Studie DeFi (NIR-DT-301) ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Phase-3-Studie, welche die Wirksamkeit, Sicherheit und Toleranz von Nirogacestat bei erwachsenen Patienten mit progressiven Desmoidtumoren/aggressiver Fibromatose untersucht. Die Datengrundlage des vorliegenden Dossiers bildet der finale Datenschnitt vom 07.04.2022 der doppelblinden randomisierten kontrollierten Studien (RCT)-Phase der Studie DeFi. Supportiv wird zur Einordnung der Ergebnisse die optionale Open-Label Extension (OLE)-Phase herangezogen (finaler *database lock*: 19.12.2024).

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse der RCT-Phase der Studie DeFi (NIR-DT-301) – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

DeFi (NIR-DT-301) ITT	Nirogacestat (N=70) vs. Placebo (N=72) Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert ¹ Proportional Hazard Assumption (PHA) ²	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Zeit bis zum Tod	n (%) = 0 vs. 1 (1) HR: NA	– ³
Anzahl der Todesfälle	n (%) = 0 vs. 1 (1) RR: 0,52 [0,048; 5,538]; p = 0,5849	–
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS)		
Zeit bis zur qualifizierten klinischen Progression, radiographischen Progression oder zum Tod	n (%) = 12 (17) vs. 37 (51) HR: 0,29 [0,149; 0,552]; p < 0,0001 PHA: 0,7497	Erheblich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

DeFi (NIR-DT-301) ITT	Nirogacestat (N=70) vs. Placebo (N=72) Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert¹ Proportional Hazard Assumption (PHA)²	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Zeit bis zur radiographischen Progression oder zum Tod	n (%) = 11 (16) vs. 31 (43) HR: 0,31 [0,154; 0,616]; p = 0,0002 PHA: 0,7462	Erheblich
Zeit bis zur radiographischen Progression	n (%) = 11 (16) vs. 30 (42) HR: 0,32 [0,160; 0,641]; p = 0,0004 PHA: 0,6446	Erheblich
Zeit bis zu jeglicher qualifizierten klinischen Progression oder zum Tod	n (%) = 1 (1) vs. 7 (10) HR: 0,14 [0,017; 1,101]; p = 0,0142 PHA: 0,4029	Gering
Zeit bis zu jeglicher klinischen Progression (qualifiziert und nicht qualifiziert), radiographischen Progression oder zum Tod	n (%) = 13 (19) vs. 38 (53) HR: 0,31 [0,162; 0,575]; p < 0,0001 PHA: 0,9700	Erheblich
Gesamtansprechrte (ORR)		
Zeit bis zum Ansprechen (vollständig (CR) oder partiell (PR))	n (%) = 29 (41) vs. 6 (8) HR: 6,14 [2,535; 14,861]; p < 0,0001 PHA: p = 0,4281	Beträchtlich
Zeit bis zum vollständigen Ansprechen (CR)	n (%) = 5 (7) vs. 0 HR: NA	_3
Patienten mit vollständigem Ansprechen (CR)	n (%) = 5 (7) vs. 0 RR: 6,18 [0,752; 50,707]; p = 0,0901	-
Zeit bis zum partiellen Ansprechen (PR)	n (%) = 29 (41) vs. 6 (8) HR: 6,14 [2,535; 14,861]; p = < 0,0001 PHA: p = 0,4281	Beträchtlich
Veränderung des Tumolvolumens (supportive Darstellung im Anhang 4-G)		
Veränderung des Tumolvolumens zu Zyklus 19 gegenüber Baseline	n/N (%) = 43/70 (61,4) vs. 25/72 (34,7) LS MD: -180,597 [-283,736; -77,458]; p = 0,0003 Hedges' g: -0.80 [-1.309, -0.287]	Gering
GODDESS DTSS		
Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 15 %		
Gesamtscore der Symptome	n (%) = 51 (73) vs. 34 (47) HR: 2,56 [1,601; 4,088]; p < 0,0001 PHA: p = 0,3366	Beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

DeFi (NIR-DT-301) ITT	Nirogacestat (N=70) vs. Placebo (N=72) Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert¹ Proportional Hazard Assumption (PHA)²	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Gesamtscore der Symptome – 5 Items	n (%) = 52 (74) vs. 34 (47) HR: 2,69 [1,683; 4,284]; p < 0,0001 PHA: p = 0,1310	Beträchtlich
Gesamtscore der Symptome – Durchschnitt	n (%) = 52 (74) vs. 35 (49) HR: 2,54 [1,585; 4,065]; p < 0,0001 PHA: p = 0,2006	Beträchtlich
Domänenscore Schmerz	n (%) = 54 (77) vs. 35 (49) HR: 2,72 [1,680; 4,397]; p < 0,0001 PHA: p = 0,8949	Beträchtlich
Domänenscore extra-abdominale Symptome	n (%) = 55 (79) vs. 27 (38) HR: 3,88 [2,365; 6,352]; p < 0,0001 PHA: p = 0,2609	Beträchtlich
<i>Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 %</i>		
Gesamtscore der Symptome	n (%) = 26 (37) vs. 40 (56) HR: 0,50 [0,301; 0,839]; p = 0,0037 PHA: p = 0,8347	Gering
Gesamtscore der Symptome – 5 Items	n (%) = 27 (39) vs. 41 (57) HR: 0,51 [0,310; 0,848]; p = 0,0041 PHA: p = 0,7788	Gering
Gesamtscore der Symptome – Durchschnitt	n (%) = 26 (37) vs. 39 (54) HR: 0,51 [0,304; 0,855]; p = 0,0048 PHA: p = 0,5833	Gering
Domänenscore Schmerz	n (%) = 21 (30) vs. 37 (51) HR: 0,43 [0,247; 0,747]; p = 0,0011 PHA: p = 0,9998	Beträchtlich
Domänenscore extra-abdominale Symptome	n (%) = 22 (31) vs. 39 (54) HR: 0,44 [0,257; 0,744]; p = 0,0009 PHA: p = 0,5862	Beträchtlich
BPI-SF		
<i>Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 15 %</i>		
BPI-SF stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden	n (%) = 42 (60) vs. 32 (44) HR: 1,69 [1,025; 2,795]; p = 0,0192 PHA p = 0,3302	Gering
Beeinträchtigung durch den Schmerz	n (%) = 41 (59) vs. 31 (43) HR: 1,66 [1,002; 2,738]; p = 0,0238 PHA: p = 0,6359	Gering
<i>Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 %</i>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

DeFi (NIR-DT-301) ITT	Nirogacestat (N=70) vs. Placebo (N=72) Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert¹ Proportional Hazard Assumption (PHA)²	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
BPI-SF stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden	n (%) = 8 (11) vs. 18 (25) HR: 0,40 [0,174; 0,933]; p = 0,0143 PHA: p = 0,5908	Gering
Beeinträchtigung durch den Schmerz	n (%) = 12 (17) vs. 22 (31) HR: 0,47 [0,232; 0,959]; p = 0,0169 PHA: p = 0,9766	Gering
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)		
<i>Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte</i>		
EORTC QLQ-C30 – Schmerz	n (%) = 54 (77) vs. 38 (53) HR: 2,29 [1,424; 3,675]; p = 0,0003 PHA: p = 0,9245	Beträchtlich
<i>Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte</i>		
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen	n (%) = 51 (73) vs. 28 (39) HR: 3,00 [1,803; 4,997]; p < 0,0001 PHA: p = 0,0250	- ³
Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte – Übelkeit und Erbrechen	n (%) = 51 (73) vs. 28 (39) RR: 1,87 [1,356; 2,581]; p = 0,0001	Geringerer Nutzen
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust	n (%) = 37 (53) vs. 23 (32) HR: 1,96 [1,131; 3,407]; p = 0,0075 PHA: p = 0,1312	Geringerer Nutzen
EORTC QLQ-C30 – Verstopfung	n (%) = 16 (23) vs. 27 (38) HR: 0,49 [0,257; 0,920]; p = 0,0120 PHA: p = 0,9980	-
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö	n (%) = 55 (79) vs. 32 (44) HR: 3,58 [2,198; 5,835]; p < 0,0001 PHA: p = 0,1129	Geringerer Nutzen
PGIS (supportive Darstellung im Anhang 4-G)		
Veränderung des PGIS zu Zyklus 24 gegenüber Baseline	n/N (%) = 21/70 (30) vs. 11/72 (15,3) LS MD: -0,646 [-1,007; -0,284]; p = 0,0004 Hedges' g: -1,28 [-2,071; -0,484]	Beträchtlich
PGIC		
Zeit bis zu jeglicher Verbesserung	n (%) = 55 (79) vs. 38 (53) HR: 2,52 [1,592; 3,985]; p < 0,0001 PHA: p = 0,3837	Beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

DeFi (NIR-DT-301) ITT	Nirogacestat (N=70) vs. Placebo (N=72) Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert¹ Proportional Hazard Assumption (PHA)²	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Zeit bis zu jeglicher Verschlechterung	n (%) = 32 (46) vs. 47 (65) HR: 0,53 [0,332; 0,855]; p = 0,0042 PHA: p = 0,0022	– ³
Patienten mit jeglicher Verschlechterung	n (%) = 32 (46) vs. 47 (65) RR: 0,70 [0,516; 0,951]; p = 0,0227	Gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
GODDESS DTIS		
<i>Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 15 %</i>		
Domänenscore körperliche Funktion	n (%) = 52 (74) vs. 29 (40) HR: 3,59 [2,180; 5,903]; p < 0,0001 PHA: p = 0,0159	– ³
Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 % – Domänenscore körperliche Funktion	n (%) = 52 (74) vs. 29 (40) RR: 1,84 [1,340; 2,536]; p = 0,0002	Erheblich
Domänenscore Schlaf	n (%) = 48 (69) vs. 31 (43) HR: 2,23 [1,370; 3,628]; p = 0,0005 PHA: p = 0,2546	Erheblich
<i>Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 %</i>		
Domänenscore körperliche Funktion	n (%) = 16 (23) vs. 35 (49) HR: 0,33 [0,180; 0,604]; p < 0,0001 PHA: p = 0,2646	Erheblich
Domänenscore Schlaf	n (%) = 28 (40) vs. 39 (54) HR: 0,57 [0,342; 0,936]; p = 0,0125 PHA: p = 0,2489	Gering
PROMIS-PF		
<i>PROMIS-PF 10a</i>		
PROMIS-PF 10a – Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 15 %	n (%) = 36 (51) vs. 17 (24) HR: 2,90 [1,611; 5,217]; p = 0,0001 PHA: p = 0,0845	Erheblich
PROMIS-PF 10a – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 %	n (%) = 4 (6) vs. 12 (17) HR: 0,27 [0,086; 0,847]; p = 0,0082 PHA: p = 0,6325	Beträchtlich
<i>PROMIS-PF 13</i>		
PROMIS-PF 13 – Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 15 %	n (%) = 26 (37) vs. 14 (19) HR: 2,40 [1,242; 4,645]; p = 0,0037 PHA: p = 0,4989	Beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

DeFi (NIR-DT-301) ITT	Nirogacestat (N=70) vs. Placebo (N=72) Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert¹ Proportional Hazard Assumption (PHA)²	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
PROMIS-PF 13 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 %	n (%) = 7 (10) vs. 16 (22) HR: 0,38 [0,154; 0,925]; p = 0,0135 PHA: p = 0,1068	Gering
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)		
<i>Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte</i>		
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion	n (%) = 46 (66) vs. 31 (43) HR: 1,81 [1,102; 2,962]; p = 0,0089 PHA: p = 0,2012	Gering
<i>Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte</i>		
EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion	n (%) = 16 (23) vs. 33 (46) HR: 0,38 [0,206; 0,698]; p = 0,0006 PHA: p = 0,0513	Erheblich
Sicherheit – Gesamtraten		
Zeit bis zum ersten UE (Gesamtrate)	n (%) = 69 (100) vs. 69 (96) HR: 2,07; [1,376; 3,119]; p = 0,0002 PHA: p = 0,3670	Geringerer Nutzen
Zeit bis zum ersten Auflösen der UE (Gesamtrate)	n (%) = 69 (100) vs. 64 (93) HR: 1,90; [1,307; 2,761]; p = 0,0003 PHA: p = 0,1662	Beträchtlich
Zeit bis zum ersten UE – Grad 1	n (%) = 69 (100) vs. 65 (90) HR: 2,64 [1,735; 4,008]; p < 0,0001 PHA: p = 0,2069	Geringerer Nutzen
Zeit bis zum ersten Auflösen der UE – Grad 1	n (%) = 69 (100) vs. 58 (89) HR: 1,87; [1,290; 2,698]; p = 0,0004 PHA: p = 0,8835	Beträchtlich
Zeit bis zum ersten UE – Grad 2	n (%) = 63 (91) vs. 51 (71) HR: 1,96 [1,335; 2,882]; p = 0,0002 PHA: p = 0,5480	Geringerer Nutzen
Zeit bis zum ersten Auflösen der UE – Grad 2	n (%) = 59 (94) vs. 39 (76) HR: 1,74; [1,139; 2,651]; p = 0,0048 PHA: p = 0,3162	Gering
Zeit bis zum ersten UE – Grad ≥ 3	n (%) = 38 (55) vs. 12 (17) HR: 3,80 [1,977; 7,310]; p < 0,0001 PHA: p = 0,1230	Geringerer Nutzen
Zeit bis zum ersten SUE (Gesamtrate)	n (%) = 14 (20) vs. 8 (11) HR: 1,77 [0,739; 4,259]; p = 0,0967 PHA: p = 0,0184	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

DeFi (NIR-DT-301) ITT	Nirogacestat (N=70) vs. Placebo (N=72) Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert¹ Proportional Hazard Assumption (PHA)²	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE (Gesamtrate)	n (%) = 16 (23) vs. 2 (3) HR: 8,26 [1,895; 35,981]; p = 0,0004 PHA: p = 0,0242	– ³
Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE	n (%) = 16 (23) vs. 2 (3) RR: 8,36 [1,986; 35,221]; p = 0,0038	Geringerer Nutzen
Zeit bis zum ersten Auflösen der UE, die zum Therapieabbruch führten (Gesamtrate)	n (%) = 12 (75) vs. 2 (100) HR: 0,17; [0,027; 1,109]; p = 0,0201 PHA: p = 0,7946	Geringerer Nutzen
Zeit bis zum ersten UESI (Gesamtrate)	n (%) = 34 (49) vs. 2 (3) HR: 22,96 [5,506; 95,744]; p < 0,0001 PHA: p = 0,1344	Geringerer Nutzen
Zeit bis zum ersten UESI von Grad 1 & 2 (nicht schwerwiegend, Gesamtrate)	n (%) = 21 (30) vs. 0 HR: NA PHA: p = NA	– ³
Patienten mit nicht schwerwiegenden UESI Grad 1 & 2 (Gesamtrate)	n (%) = 21 (30) vs. 0 RR: 22,97 [3,166; 166,633]; p = 0,0019	Geringerer Nutzen
Zeit bis zum ersten UESI von Grad ≥ 3 (schwer, Gesamtrate)	n (%) = 13 (19) vs. 2 (3) HR: 6,14 [1,378; 27,393]; p = 0,0034 PHA: p = 0,0397	– ³
Patienten mit UESI von Grad ≥ 3 (schwer, Gesamtrate)	n (%) = 13 (19) vs. 2 (3) RR: 4,89 [1,446; 16,503]; p = 0,0107	Geringerer Nutzen
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI (Gesamtrate)	n (%) = 5 (7) vs. 0 HR: NA PHA: NA	– ³
Patienten mit schwerwiegenden UESI (Gesamtrate)	n (%) = 5 (7) vs. 0 RR: 6,27 [0,772; 50,879] p = 0,0859	–

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

DeFi (NIR-DT-301) ITT	Nirogacestat (N=70) vs. Placebo (N=72) Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert ¹ Proportional Hazard Assumption (PHA) ²	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
<p>1: Präspezifizierte einseitige p-Werte für die Ereigniszeitanalysen stammen aus einem Log Rank-Test, p-Werte für Analysen zur Veränderungen gegenüber Baseline stammen aus einem Mixed Model with Repeated Measures (MMRM) (Signifikanz-Level von 0,025).</p> <p>2: Zweiseitige p-Werte für die Proportional Hazard Assumption (PHA) (Signifikanz-Level von 0,05)</p> <p>3: Binäre Analysen werden präsentiert, falls das HR aufgrund von n=0 Patienten in einem der Studienarme nicht konvergiert und wenn zusätzlich zum p-Wert auch die PHA statistisch signifikant ist. Bei der Berechnung von RR wird beim Auftreten von Nullzellen ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse*Signifikant langsamere Progression und hoher Anteil an vollständigem Tumoransprechen unter Nirogacestat*

In der Studie DeFi konnten mehrere statistisch signifikante Ergebnisse innerhalb des primären Endpunkts Progressionsfreies Überleben (PFS) gezeigt werden. Auswertungen basierend auf den Ereignissen des präspezifizierten Endpunktes bestehend aus qualifizierter klinischer Progression, radiographischer Progression oder Tod (HR: 0,29 [0,149; 0,552]; $p < 0,0001$) zeigten einen signifikanten Vorteil für Nirogacestat.

Die radiografische Progression wurde anhand der standardisierten Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) v1.1. bewertet. Diese Feststellung einer Progression kann mitunter früher und mit größerer Präzision mittels objektiver Kriterien identifiziert werden und spielt eine entscheidende Rolle bei der Therapieentscheidung, aufgrund dessen kann sie als klinisch relevant eingestuft werden. Anzumerken ist, dass die Erhebung der Progression sowohl radiographisch als auch klinisch anhand der Symptomatik erfolgt ist, die klinische Erhebung spiegelt somit zusätzlich den direkten, spürbaren Einfluss auf den Patienten wider. Klinische Progression wird definiert als das Auftreten oder die Verschlechterung von Symptomen (bspw. verschlimmerte Schmerzen im Zusammenhang mit dem Tumor), die gemäß ärztlicher Beurteilung zu einer globalen Verschlechterung des Gesundheitszustands führen. Es sind im Rahmen der prädefinierten Analyse nur qualifizierte klinische Progressionsereignisse in die Analyse eingegangen, welche von einem unabhängigen, verblindeten zentralen Endpunktbewertungsausschuss (endpoint adjudication committee, EAC) bestätigt wurden.

Die Auswertung des PFS anhand der Ereignisse „jeglicher qualifizierter klinischer Progression oder Tod“ zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil für Nirogacestat ($n = 1$ [1 %] vs. $n = 7$ [10 %]; HR: 0,14 [0,017; 1,101]; $p = 0,0142$). Aufgrund der Seltenheit der Ereignisse im Interventionsarm kann das Ausmaß des Effekts nicht abschließend beurteilt werden. Angesichts der Schwere des Endpunkts in dieser Indikation und seiner Bedeutung für die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten sollte jedoch von der statistisch signifikanten Verlängerung der Zeit bis zur qualifizierten klinischen Progression oder zum Tod ein mindestens geringer Zusatznutzen abgeleitet werden. Die Analyse des PFS, die auf klinischen Symptomen basiert und somit direkt patientenrelevant ist, bestätigt anhand gleichgerichteter Ergebnisse die Auswertungen, welche radiographische Progressionsereignisse mit einbeziehen – in jedem Fall wird die Zeit bis zur Progression unter Nirogacestat signifikant verlängert.

Zusätzlich zeigte sich eine vollständige Rückbildung der Zielläsionen (vollständiges Ansprechen [CR]) bei fünf Patienten (7 %) unter Nirogacestat, im Placebo + BSC-Arm bildete sich hingegen keine der Zielläsion vollständig zurück. Insgesamt zeigten Patienten zudem unter Nirogacestat ein statistisch signifikant schnelleres Gesamtansprechen (ORR), gemessen anhand der Zeit bis zum besten objektiven Ansprechen (CR oder PR) (HR: 6,14 [2,535; 14,861]; $p < 0,0001$). Die Ergebnisse im Ansprechen werden zusätzlich durch den statistisch signifikanten Vorteil von Nirogacestat im supportiv dargestellten Endpunkt „Veränderung des Tumolvolumens“ von Baseline gegenüber Zyklus 19 unterstützt (LS MD: -180,597 [-283,736, -77,458]; $p = 0,0003$).

Progression und Ansprechen in Form einer Tumorrückbildung können einen direkten Einfluss auf die mentale und emotionale Gesundheit der Patienten haben, die häufig durch Sorgen aufgrund eines ungewissen Behandlungserfolgs, eines potenziellen Tumorwachstums und eines möglichen tödlichen Krankheitsausgangs beeinträchtigt wird. Die in der Studie DeFi umfassend erhobenen Daten zur Lebensqualität der Betroffenen belegen zudem den positiven Einfluss der Tumorrückbildung durch eine Therapie mit Nirogacestat.

Signifikant schnellere Verbesserungen in patientenberichteten Morbiditäts-Endpunkten (einschließlich Schmerz) unter Nirogacestat.

Desmoidtumor spezifische Symptome wie Schmerz und eingeschränkte körperliche Funktion, können mittels des spezifischen Instruments GODDESS (GOunder/Desmoid Tumor Research Tumor Foundation Desmoid Symptom/Impact Scale) quantifiziert werden – die Items der Desmoid Tumor Symptom Scales (DTSS), beziehen sich dabei auf Morbiditätsvariablen. Mittels der GODDESS werden statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Nirogacestat für die „Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 15\%$ “ für die folgenden Gesamt- und Subscores gezeigt: Gesamtscore der Symptome (HR: 2,56 [1,601; 4,088]; $p < 0,0001$), Gesamtscore der Symptome – 5 Items (HR: 2,69 [1,683; 4,284]; $p < 0,0001$), Gesamtscore der Symptome – Durchschnitt (HR: 2,54 [1,585; 4,065]; $p < 0,0001$), Domänenscore Schmerz (HR: 2,72 [1,680; 4,397]; $p < 0,0001$) und Domänenscore extra-abdominale Symptome (HR: 3,88 [2,365; 6,352]; $p < 0,0001$). Diese Effekte werden durch die Analysen der „Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 15\%$ “ für die jeweiligen Scores bestätigt.

Ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der Schmerzlinderung zeigt sich auch in der „Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 15\%$ “ im Endpunkt Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) – stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden (HR: 1,69 [1,025; 2,795]; $p = 0,0192$), was durch die „Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 15\%$ “ in BPI-SF bestätigt wird (HR: 0,40 [0,174; 0,933]; $p = 0,0143$).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Symptomskala „Schmerz“ des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil für Nirogacestat in der „Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte“ (HR: 2,29 [1,424; 3,675]; $p = 0,0003$).

Ein statistisch signifikanter Effekt ist auch für den supportiv dargestellten Endpunkt „Patients Global Impression of Severity“ (PGIS) – Änderung von Baseline gegenüber Zyklus 24 (LS MD: -0,646 [-1,007; -0,284]; $p = 0,0004$) und den Endpunkt „Patients Global Impression of Change“ (PGIC) – „Zeit bis zu jeglicher Verbesserung“ (HR: 2,52 [1,592; 3,985]; $p < 0,0001$) zu erkennen.

Daraus kann abgeleitet werden, dass Patienten, die Nirogacestat erhalten, von einer signifikant schnelleren Verbesserung der Desmoidtumor spezifischen Symptome profitieren, insbesondere Schmerzen, die das Hauptsymptom in dieser Indikation darstellen und einen erheblichen Einfluss auf die Krankheitslast und Lebensqualität der Patienten haben.

In den EORTC QLQ-C30-Symptomskalen „Appetitlosigkeit“ (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte: HR: 1,96 [1,131; 3,407]; $p = 0,0075$), „Diarrhö“ (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte: HR: 3,58 [2,198; 5,835]; $p < 0,0001$) und „Übelkeit und Erbrechen“ (RR: 1,87 [1,356; 2,581] $p = 0,0001$) zeigen sich Effekte zuungunsten von Nirogacestat, was im Kontext einer wirksamen onkologischen Intervention zu erwarten ist. Diarrhö wurde auch als unerwünschtes Ereignis berichtet, und eine vollständige Auflösung (100 %) des preferred term (PT) Diarrhö Grad ≥ 3 wurde beobachtet, zusammen mit einer Auflösung von 79 % der Gesamtrate der Diarrhö-Ereignisse unabhängig des Schweregrades. Alle der oben genannten Symptome sind bei einer Behandlung mit Gamma-Sekretase (GS)-Hemmern erwartbar. Da es sich mit Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen um kontrollierbare, erwartete unerwünschte Ereignisse handelt, sind diese im Kontext der Vorteile der Wirksamkeitsendpunkte einzuordnen, besteht insgesamt ein Vorteil für die Behandlung mit Nirogacestat, wie durch die EMA bestätigt wurde.

Es ergibt sich somit in der Gesamtschau der Auswertungen der klinisch und patientenrelevanten Endpunkte PFS, ORR, Veränderung des Tumolvolumen (supportiv) sowie der patientenberichteten Endpunkte auf Basis der Hauptsymptome – durch das Ausmaß der Effekte sowie die Schwere der Endpunkte – ein **erheblicher Zusatznutzen** für die Dimension Morbidität.

Signifikante Vorteile in der Lebensqualität für Patienten unter Nirogacestat.

Die Desmoid Tumor-Specific Impact Scale (DTIS) des indikationsspezifischen Instruments GODDESS zeigt statistisch signifikante Effekte zugunsten von Nirogacestat in der „Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 15 %“ in verschiedenen Gesamt- und Subscores, unter anderem im „Domänenscore Schlaf“ (HR: 2,23 [1,370; 3,628]; $p = 0,0005$), was durch die Ergebnisse der „Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 %“ in dem genannten Score bestätigt wird (HR: 0,57 [0,342; 0,936]; $p = 0,0125$).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ein weiterer Vorteil zeigt sich in der statistisch signifikant langsameren Verschlechterungen um $\geq 15\%$ im „Domänenscore körperliche Funktion“ der GODDESS DTIS (HR: 0,33 [0,180; 0,604]; $p < 0,0001$). Der Vorteil wird durch die Skala „körperliche Funktion“ des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte: HR: 0,38 [0,206; 0,698]; $p = 0,0006$) bestätigt und wird weiter durch starke positive Effekte zugunsten von Nirogacestat im Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Physical Function (PROMIS-PF) 10a und PROMIS-PF 13 gestützt. Es zeigt sich eine statistisch signifikant schnellere Verbesserung um $\geq 15\%$ in beiden Analysen, des PROMIS-PF 10a (HR: 2,90 [1,611; 5,217]; $p = 0,0001$) und des PROMIS-PF 13 (HR: 2,40 [1,242; 4,645]; $p = 0,0037$). Die Ergebnisse beider PROMIS-Analysen werden durch die Analysen der „Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 15\%$ “ bestätigt.

Ein zusätzlicher signifikanter Vorteil für Nirogacestat wird durch die Skala „emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 demonstriert, Patienten unter Nirogacestat profitieren von einer schnelleren Verbesserung um ≥ 10 Punkte (HR: 1,81 [1,102; 2,962]; $p = 0,0089$).

In der Gesamtschau zeigen diese Ergebnisse, dass Nirogacestat die Lebensqualität der Patienten signifikant verbessern und somit den negativen Einfluss der Erkrankung auf den Alltag – insbesondere in Hinblick auf ihre physische Funktionsfähigkeit, Schlafqualität und Emotionen – signifikant verringern kann. Zusammenfassend lässt sich ein **erheblicher Zusatznutzen** aus den Endpunkten zur Lebensqualität ableiten.

Temporäre Nachteile bei unerwünschten Ereignissen

Die dargestellten Analysen der unerwünschten Ereignisse zeigen statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Nirogacestat im Vergleich zu Placebo + BSC, was im Kontext einer wirksamen onkologischen Intervention zu erwarten ist. Patienten, die mit Nirogacestat behandelt wurden, erlebten ein früheres Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) (Gesamtrate) (HR: 2,07 [1,376; 3,119]; $p = 0,0002$) und von UE Grad ≥ 3 (HR: 3,80 [1,977; 7,310]; $p < 0,0001$). Darüber hinaus traten UE von besonderem Interesse (UESI) signifikant früher auf (HR: 22,96 [5,506; 95,744]; $p < 0,0001$) und waren sowohl bei nicht schweren UESI (Grad 1 und 2; RR: 22,97 [3,166; 166,633]; $p = 0,0019$) als auch bei schweren UESI (Grad ≥ 3 ; RR: 4,89 [1,446; 16,503]; $p = 0,0107$) häufiger. Diese erhöhte UE-Rate führte zu einem höheren Risiko für einen Therapieabbruch aufgrund von UE (RR: 8,36 [1,986; 35,221]; $p = 0,0038$). Dabei ist zu betonen, dass die meisten Therapieabbrüche im Nirogacestat-Arm innerhalb der ersten vier Monate der Behandlung stattfanden.

Die Mehrheit der unerwünschten Ereignisse (UE) wurde während des ersten Behandlungszyklus in der doppelblinden Phase der Studie DeFi (NIR-DT-301) berichtet. Nach dem vierten Monat wurden lediglich drei weitere Therapieabbrüche aufgrund von UE im Nirogacestat-Arm beobachtet. UE, die zum Therapieabbruch bei mehr als einem Patienten führten, umfassten Diarrhö, vorzeitige Menopause, erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) und erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST). Die meisten der beobachteten UE bildeten sich während der Studie oder bis zum Studienabschluss vollständig zurück, einschließlich makulopapulöser Ausschlag, Amenorrhö, ALT- und AST-Erhöhen, Diarrhö, Follikulitis und Hypophosphatämie. Auch eine Auflösung von UE der SOC Erkrankungen der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geschlechtsorgane und der Brustdrüse wurde festgestellt, wobei 54 % des PT „Nachlassen der ovariellen Funktion“ (Grad 2) und 73 % des PT „Vorzeitige Menopause“ (Grad 2) sich während der Studie auflösten. Die mediane Zeit bis zum ersten Auflösen des PT „Nachlassen der ovariellen Funktion“ betrug 6,97 Monate. Für die vorzeitige Menopause betrug die mediane Zeit bis zum ersten Auflösen 3,91 Monate. Für UE der Grade 1 und 2 konnte zudem im Nirogacestat-Arm eine signifikant schnellere Zeit bis zur ersten Auflösung festgestellt werden. Ebenso löste sich die überwiegende Mehrheit der schweren UE (95 %), der SUE (79 %), sowie der UESI (85 %) innerhalb der Behandlungsphase wieder auf.

In der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) wird außerdem erklärt, dass ovarielle Toxizität bei 79 % der Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung als aufgelöst berichtet wurde. Nach Absetzen der Behandlung wurde berichtet, dass die Funktionsstörungen der Eierstöcke bei allen gebärfähigen Frauen, für die Daten vorliegen, abgeklungen waren. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Nirogacestat zwar mit einer höheren Rate an UE im Vergleich zu Placebo + BSC assoziiert ist, die Mehrheit dieser Ereignisse jedoch im Laufe der Beobachtungszeit der Studie DeFi zurückging. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse der OLE-Phase der Studie DeFi unterstützen dies.

Langzeit-Ergebnisse bestätigen anhaltende Wirksamkeit und gute Langzeit-Verträglichkeit

Insgesamt nahmen 84 Patienten an der OLE-Phase teil. Davon erhielten 45 Patienten in der doppelblinden RCT-Phase randomisiert Placebo + BSC und ihre erste Dosis Nirogacestat in der OLE-Phase (Placebo-zu-Nirogacestat-Arm). Insgesamt 39 Patienten wurden in der OLE-Phase weiterhin mit Nirogacestat behandelt (Nirogacestat-zu-Nirogacestat-Arm).

Die Ergebnisse der OLE-Phase der Studie DeFi bestätigen die in der RCT-Phase beobachteten positiven Effekte hinsichtlich Wirksamkeit und Lebensqualität sowie den Rückgang der berichteten unerwünschten Ereignisse. Im Nirogacestat-Arm wurden nachhaltige, klinisch bedeutsame Verbesserungen in PFS, ORR und patientenberichteten Ergebnissen beobachtet, welche auch im Rahmen der OLE bei Fortführung der Nirogacestat-Gabe anhielten. Das Gesamtverhältnis von Nutzen und Risiko für Nirogacestat ist als positiv zu bewerten, mit anhaltendem Therapieansprechen und einer Krankheitsprogression bei ≤ 10 % der Patienten.

Die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Nirogacestat wurde in der OLE über einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren erfasst (Median [Spanne] der Exposition: 33,6 [0,3; 61,8] Monate, im Vergleich zu 20,6 [0,3; 33,6] Monaten bei der Primäranalyse der RCT-Phase). Von den eingeschlossenen Patienten erhielten 46 (66 %) für ein Jahr eine kontinuierliche Behandlung mit Nirogacestat, 40 (57 %) für zwei Jahre, 33 (47 %) für drei Jahre und 15 (21 %) für vier Jahre. Diese Daten stellen die größte prospektive Analyse einer klinischen Studie mit Langzeitexposition gegenüber einem systemischen Wirkstoff zur Behandlung von Desmoidtumoren dar.

Die ORR stieg innerhalb der OLE von 34,3 % (bis zu 1 Jahr Behandlung) auf 45,7 % (bis zu 4 Jahren Behandlung). In den Jahren 3 und 4 traten 3 zusätzliche partielle Ansprechen (PRs) und 3 zusätzliche komplette Ansprechen (CRs) auf, somit fand eine Verbesserung im Vergleich zur RCT-Phase auf 24 (34,3 %) PR und 8 (11,4 %) CR statt. Innerhalb der PRO-Endpunkte wurden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verbesserungen in Bezug auf Schmerzen, DT spezifische Symptomlast, körperliche und berufliche Funktionsfähigkeit sowie die allgemeine Lebensqualität beobachtet; diese patientenrelevanten Verbesserungen traten frühzeitig innerhalb der OLE-Phase auf und die Effekte wurden bis zum Ende der Beobachtungszeit aufrechterhalten. Nach dem ersten Behandlungsjahr zeigte sich bei Patienten, die weiterhin mit Nirogacestat behandelt wurden, ein Rückgang der Inzidenz und Schwere häufig berichteter behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse. Es traten insgesamt 4 (10 %) Behandlungsabbrüche aufgrund von TEAEs (Beckenabszess, Follikulitis, Diarrhoe, Hidradenitis und ovarielle Toxizität) auf.

Eine langfristige kontinuierliche Behandlung mit Nirogacestat war mit dauerhaften objektiven Ansprechen und einer frühen Verbesserung sowie einem langfristigen Vorteil in den symptomspezifischen PROs verbunden. Die Nebenwirkungen blieben gut kontrollierbar, und die beobachtete Inzidenz von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen nahm mit einer verlängerten Exposition gegenüber Nirogacestat ab. Diese Langzeit-Entwicklung ist zu erwarten, da bereits in der RCT-Phase ein Rückgang der Inzidenz von TEAEs bei fortgesetzter Behandlung dokumentiert wurde.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Nirogacestat als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern, wurde in der randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie DeFi (NIR-DT-301) untersucht. Diese zulassungsrelevante Studie analysiert patientenrelevante Endpunkte innerhalb der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit (unerwünschte Ereignisse). Die zugrunde liegende Evidenz ist robust, da sie auf relevanten Endpunkten aus einer RCT (Evidenzlevel 1b) mit akzeptablem Risiko für Verzerrungen basiert. Unterschiede in den Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen wurden durch die gewählte Methodik der Ereigniszeit-Analysen für alle Endpunkte, für die eine Responseschwelle definiert werden konnte, adressiert. Folglich können die präsentierten Daten zur Symptomatik als valide und interpretierbar angesehen werden. Die Effekte wurden über den gesamten Beobachtungszeitraum bewertet.

Trotz ihres nicht-malignen Charakters können Desmoidtumoren einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben, und tumorbedingte Beeinträchtigungen können mehrere Jahre anhalten. In Abhängigkeit ihrer Lage können Desmoidtumoren jedoch auch lebensbedrohliche Situationen (bspw. Darmobstruktionen, Perforationen und Ischämie) hervorrufen, insbesondere bei intraabdomineller Lokalisation. Die Schwierigkeit der Diagnose und die oft damit verbundenen Verzögerungen bei der Diagnosestellung führen bei den Betroffenen häufig zu Frustration und einem Gefühl der Unsicherheit in Bezug auf ihre Gesundheit. Sorgen über die Unsicherheit einer erfolgreichen Behandlung, potenzielles Tumorwachstum und die Möglichkeit einer tödlichen Krankheitsprogression beeinträchtigen die psychische und emotionale Gesundheit der Patienten erheblich. Schmerzen sind nachweislich eines der häufigsten und am stärksten beeinträchtigenden Symptome, die mit Desmoidtumoren einhergehen. Neben der symptomatischen Belastung durch die Schmerzen selbst, führen von den Tumoren verursachte Funktions- und Mobilitätseinschränkungen, Schlafstörungen, Arbeitsausfall und Analgetika-Abhängigkeit zu weiteren krankheitsbedingten Problemen. Patienten verlieren ihre Selbstständigkeit und ihre Teilhabe am Alltag. Der ständige Schmerz, die Einschnitte im Alltag und die Ungewissheit über den weiteren Krankheits- und Behandlungsverlauf, wirken sich oftmals negativ auf die Psyche und sozialen Beziehungen der Patienten aus. Diese negativen Effekte resultieren aus der empfundenen Belastung, dem Verlust der Selbstständigkeit und der eigenen Rolle, einem Fehlen an Verständnis im sozialen Umfeld und der Angst vor der Zukunft. Daher sind effektive Behandlungen notwendig, um den Patienten die Möglichkeit zu geben, ohne Einschränkungen am Leben teilzunehmen, insbesondere, da primäre Desmoidtumoren häufig bei jüngeren Erwachsenen im Alter von 25 bis 40 Jahren auftreten, einer entscheidenden Phase, in der sie aktiv ihre persönliche und berufliche Identität gestalten.

Nirogacestat ist die erste systemische, zielgerichtete und wirksame Therapie für fortschreitende Desmoidtumoren, die eine bedeutende Versorgungslücke schließt, indem sie die Behandlungsziele der Patienten mit robuster Evidenz für Vorteile in Bezug auf das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

progressionsfreie Überleben (PFS), die Gesamtansprechrate (ORR), Schmerzen, Funktionalität und Lebensqualität erfüllt. Es ist die einzige Behandlung, die nachweislich das Tumorstadium signifikant reduziert wie die Studienergebnisse zur „Veränderung des Tumorstadiums“ (supportive Darstellung im Anhang 4-G) zeigen.

Die Ergebnisse der Studie DeFi (NIR-DT-301) zeigen zudem eine statistisch signifikant schnellere Verbesserung bei Schmerz- und Lebensqualitätsendpunkten, insbesondere für die körperliche und emotionale Funktionsfähigkeit und Schlaf, was den positiven Einfluss der Nirogacestat-Behandlung auf das tägliche Leben bestätigt. Statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich der Progression und des Tumorstadiums sprechen positiv die psychischen Stressfaktoren an, die mit der Unsicherheit über Behandlungserfolg, potenziellem Tumorstadium und eines möglichen tödlichen Krankheitsausgangs verbunden sind.

Insgesamt zeigen die präsentierten Ergebnisse der Studie DeFi (NIR-DT-301) statistisch signifikante, patienten- und klinisch relevante Vorteile für die Hauptsymptome bei Patienten mit Desmoidtumoren.

Unerwünschte Ereignisse sind kontrollierbar und kurzfristige Effekte

Das Sicherheitsprofil von Nirogacestat zeigt, dass bestimmte unerwünschte Ereignisse zwar auftreten, diese jedoch größtenteils temporär und kontrollierbar sind und sich noch während der Behandlung oder nach Absetzen der Therapie auflösen.

Die EMA hat ebenfalls darauf hingewiesen, dass trotz eines Anstiegs der Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) mehr als die Hälfte der Patienten Nirogacestat über einen Zeitraum von 2 Jahren einnahmen, was darauf hindeutet, dass die Toxizität von Nirogacestat mit Dosisanpassungen kontrollierbar zu sein scheint. Darüber hinaus wurde die Dauer der Exposition als angemessen erachtet, um eine Bewertung der langfristigen Sicherheit zu ermöglichen.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse in der Studie DeFi (NIR-DT-301), die bei über 30 % der Patienten auftraten, sind Diarrhö, Übelkeit, Müdigkeit, Hypophosphatämie und makulopapulöser Ausschlag. Diese unerwünschten Ereignisse sind konsistent mit den erwarteten Ereignissen bei einer GS-Hemmung.

Insgesamt treten im Nirogacestat-Arm mehr unerwünschte Ereignisse auf, die auch zu einer höheren Abbruchrate der Behandlung beitragen. Allerdings treten die meisten unerwünschten Ereignisse früh in der Behandlung auf und klingen im Verlauf der Studie weitgehend ab. Die meisten unerwünschten Ereignisse lösen sich mit medizinischer Behandlung während der Fortsetzung der Therapie mit der ursprünglichen oder einer reduzierten Dosis, und die UE, die zu einem Therapieabbruch führen, klingen nach dem Absetzen der Behandlung ab.

Insgesamt unterstützen die beobachteten Vorteile von Nirogacestat in den Endpunkten der Lebensqualität (einschließlich des emotionalen Wohlbefindens) die Annahme, dass die auftretenden unerwünschten Ereignisse die Lebenszufriedenheit der Patienten nicht negativ beeinflussen. Darüber hinaus zeigt die Reduktion von Schmerzen und Symptomen sowie die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verbesserungen in der körperlichen Funktionsfähigkeit und der Rollenfunktion indirekt, dass die meisten Patienten keine wesentliche Toxizität erfahren. Die Vorteile von Nirogacestat bei der Verzögerung des Krankheitsfortschritts und der Verbesserung sowohl der Symptome als auch der Lebensqualität überwiegen daher gegenüber den identifizierten Risiken, was durch die positive Bewertung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses der EMA unterstützt wird.

Gesamtfazit zum Ausmaß des Zusatznutzens***Morbidität: Erheblicher Zusatznutzen***

Die Studie DeFi (NIR-DT-301) zeigt statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Nirogacestat in verschiedenen Morbiditätsendpunkten. Insgesamt gibt es mehrere bedeutende Effekte mit konsistenten Ergebnissen für unterschiedliche Endpunkte. Es zeigt sich eine statistisch signifikant schnellere Verbesserung der Symptome und der Funktionalität sowie starke positive Einflüsse auf die Progression der Desmoidtumoren. Aufgrund des Ausmaßes des Effekts und da die Prävention von Progression und Rezidiven zentrale Therapieziele für Desmoidtumoren sind, ergibt sich ein insgesamt **erheblicher Zusatznutzen** für Nirogacestat.

Lebensqualität: Erheblicher Zusatznutzen

Die Studie DeFi (NIR-DT-301) zeigt statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Nirogacestat im Bereich der Lebensqualität. Zusammenfassend führen die präsentierten Vorteile in der Lebensqualität für Patienten, die Nirogacestat erhalten, zu einem **erheblichen Zusatznutzen** für Nirogacestat.

Kein Zusatznutzen anhand der Ergebnisse der Sicherheitsanalysen ableitbar

Patienten haben unter Nirogacestat ein höheres Risiko für das Auftreten unerwünschter Ereignisse als unter Placebo + BSC, was im Kontext einer wirksamen onkologischen Intervention zu erwarten ist. Da die berichteten UE größtenteils vorübergehend und kontrollierbar sind und sich entweder während der Behandlung oder nach Absetzen der Therapie auflösen, kann von temporären Effekten in der Sicherheit ausgegangen werden, dies wird auch durch die Langzeitdaten der OLE widergespiegelt. Insgesamt überwiegen die dargestellten Vorteile in den Morbiditäts- Lebensqualitätsendpunkten den nachteiligen Effekten in der Sicherheit.

Nirogacestat zeigt einen erheblichen Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit Desmoidtumoren

Nirogacestat ist die erste systemische, zielgerichtete und wirksame Therapie für fortschreitende Desmoidtumoren und die einzige evidenzbasierte Behandlungsoption, die die Behandlungsziele der Patienten erfüllt. Die RCT- und OLE-Phase der DeFi-Studie (NIR-DT-301) stellen gemeinsam zudem die größte prospektive Analyse aus einer klinischen Studie mit Langzeitexposition gegenüber einem systemischen Wirkstoff zur Behandlung von Desmoidtumoren dar.

Zusammenfassend ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Nirogacestat positiv und durch eine Behandlung mit Nirogacestat werden wichtige therapeutische Ziele von Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren adressiert. Es konnten statistisch signifikante und klinisch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

relevante Verbesserungen für das progressionsfreie Überleben, die objektive Ansprechrate, Schmerzlinderung, die krankheitsspezifische Symptomlast, die körperliche Funktionsfähigkeit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität gezeigt werden. Im Kontext der obengenannten Vorteile ergibt sich außerdem ein akzeptables Sicherheitsprofil für Nirogacestat.

Angesichts der bedeutenden Vorteile, die Nirogacestat in der Morbidität und Lebensqualität zeigt, welche den temporären Nachteilen in der Sicherheit überlegen sind, kann folgender Zusatznutzen bei erwachsenen Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern, abgeleitet werden: **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.**

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

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

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

Nirogacestat ist als Monotherapie indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern.

Bei Desmoidtumoren – auch bekannt als aggressive Fibromatosen – handelt es sich um sehr seltene Weichgewebstumoren. Diese metastasieren nicht, sind jedoch lokal aggressiv und invasiv, was zu einer erheblichen Krankheitslast führt. Die Kompression von Organen durch Desmoidtumoren kann starke Schmerzen, funktionelle Beeinträchtigungen, Nervenschäden sowie Darmobstruktionen oder -perforationen hervorrufen. Darüber hinaus können spezifische Symptome wie bspw. Bewegungseinschränkungen und Sorgen über den ungewissen Krankheitsfortschritt die schulische, berufliche und psychosoziale Funktionsfähigkeit der Patienten negativ beeinflussen und dadurch die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen. Im Verlauf der Erkrankung sind insbesondere Schmerzen ein belastendes Symptom, welche eine individualisierte und optimierte Therapie benötigen. Häufig ist das Schmerzmanagement jedoch suboptimal und es kann zu einer Opioidabhängigkeit kommen.

Die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) definiert Desmoidtumoren als „klonale fibroblastische Proliferationen, die im tiefen Weichgewebe entstehen und durch infiltratives Wachstum sowie eine Neigung zur lokalen Rezidivbildung, jedoch ohne metastatisches Potenzial, charakterisiert sind“.

Die meisten Tumoren entstehen sporadisch und befinden sich im abdominalen Bereich und den Extremitäten. Desmoidtumoren zählen zwar zu den gutartigen Tumoren, aufgrund ihrer oft infiltrierenden Eigenschaften in das umliegende Gewebe, können sie jedoch für eine starke Einschränkung der Lebensqualität sorgen.

Die Zielpopulation besteht aus erwachsenen Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Therapie erfordern. Desmoidtumoren werden als fortschreitend eingestuft, wenn sie während der aktiven Überwachung innerhalb der ersten ein bis zwei Monate nach Diagnosestellung und in den darauffolgenden Kontrollintervallen von drei bis sechs Monaten eine relevante Veränderung zeigen. Eine Progression liegt insbesondere dann vor, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: (1) eine Zunahme der Tumorgöße gemäß RECIST-Kriterien

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung oder (2) eine klinische Verschlechterung mit Symptomprogression bei zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen mindestens ein Jahr nach der Diagnose. Sobald Desmoidtumoren als fortschreitend eingestuft werden, ist eine aktive Behandlung in Betracht zu ziehen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

In der Europäischen Union (EU) (einschließlich Deutschland) sind derzeit keine anderen zugelassenen Therapien zur Behandlung von Desmoidtumoren verfügbar. Die aktive Behandlung von Desmoidtumoren umfasst verschiedene Ansätze, die je nach klinischem Szenario und Tumorcharakteristika gewählt werden, darunter chirurgische Interventionen, Strahlentherapien, Kryoablation sowie Off-Label genutzte systemische Therapien wie Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), nicht-steroidale Antirheumatika (NSAIDs), antihormonelle Therapien und Chemotherapie. Die Behandlung erfolgt dabei patientenindividuell und richtet sich nach Faktoren wie der Tumorlokalisation, dem Erkrankungsstadium sowie der klinisch relevanten Verbesserung der Symptomatik, einschließlich des Einflusses auf alltägliche Aktivitäten und die Lebensqualität der Patienten.

Das Therapieziel besteht in der vorliegenden Indikation in der Verbesserung von PFS, ORR, Schmerzen, Funktionsfähigkeit und Lebensqualität. Die Leitlinien empfehlen eine aktive Überwachung von Desmoidtumoren. Bei Eintritt in einen fortschreitenden Zustand sieht der Therapiealgorithmus eine patientenindividuelle Therapie vor, die chirurgische Interventionen, Strahlentherapie sowie verschiedene systemische Therapien umfasst, die ausschließlich Off-Label angewendet werden.

Diese bisher verwendeten Therapieansätze eint neben der fehlenden spezifischen Zulassung für Desmoidtumoren, dass sie aufgrund von Toxizität, begrenzter Wirksamkeit und/oder dem Ausbleiben einer dauerhaften Remission kein langfristiges und hinreichendes Therapieansprechen (PFS, ORR, Schmerzen, Funktionsfähigkeit und Lebensqualität) bieten. Daher besteht ein ungedeckter Bedarf an wirksamen, zielgerichteten und verträglichen Therapien für Patienten mit Desmoidtumoren.

Der GS-Inhibitor Nirogacestat ist der erste Vertreter einer neuen Klasse von Arzneimitteln, die in diesem Anwendungsgebiet eingesetzt werden können und wird in nationalen und internationalen Leitlinien bereits als vielversprechende neue Behandlung genannt, die aufgrund des günstigen Sicherheitsprofils in Zukunft die Therapie der ersten Wahl darstellen könnte. Nirogacestat ist die erste zugelassene, systemische, zielgerichtete und wirksame Therapie für fortschreitende Desmoidtumoren und die einzige evidenzbasierte Behandlungsoption, die die Behandlungsziele der Patienten erfüllt – mit deutlichen Vorteilen bei PFS, ORR, Schmerzen, Funktionsfähigkeit und Lebensqualität. Nirogacestat schließt damit eine bedeutende Versorgungslücke.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nirogacestat ist auch die einzige Therapieoption, die nachweislich das Tumorwachstum signifikant reduziert, wie die Studienergebnisse zur „Veränderung des Tumolvolumens“ zeigen. Die Ergebnisse der Studie DeFi (NIR-DT-301) zeigen zudem eine statistisch signifikant schnellere Verbesserung bei Schmerz- und Lebensqualitätsendpunkten, insbesondere für die körperliche und emotionale Funktionsfähigkeit und Schlaf, was den positiven Einfluss der Nirogacestat-Behandlung auf das tägliche Leben bestätigt. Statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich der Progression und des Tumorwachstums sprechen positiv die psychischen Stressfaktoren an, die mit der Unsicherheit über Behandlungserfolg, potenziellem Tumorwachstum und eines möglichen tödlichen Krankheitsausgangs verbunden sind. Darüber hinaus ist Nirogacestat verträglich und weist ein adäquates Sicherheitsprofil auf. Nirogacestat ist damit in der Lage den betroffenen Patienten als eine effektive Therapieoption zur Verfügung zu stehen, welche sich insbesondere positiv auf das Patientenwohl und die Lebensqualität auswirken kann und dazu beiträgt risikoreiche Operationen zu vermeiden oder deren Anzahl zu reduzieren.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern	352 – 628 pro Jahr
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern	Erwachsene Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern	Erheblich	352 – 628 pro Jahr
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern	260.760,82 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern	-	Erwachsene Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern	-
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die nachfolgenden Angaben hinsichtlich der Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung wurden der SmPC entnommen (Stand: Oktober 2025).

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Ogsiveo sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg Ogsiveo zweimal täglich: morgens eine Dosis und abends eine Dosis. Diese Dosis darf nicht überschritten werden.

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit Ogsiveo sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgeführt werden.

Auslassen einer Dosis

Wenn eine Dosis Ogsiveo ausgelassen wird, sollten die Patienten keine zusätzliche Dosis einnehmen, sondern die nächste verordnete Dosis einnehmen.

Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

Tabelle 1 zeigt die empfohlenen Dosismodifikationen bei ausgewählten Nebenwirkungen.

Bei anderen schweren Nebenwirkungen oder im Falle lebensbedrohlicher Nebenwirkungen ist Ogsiveo auszusetzen, bis die Reaktion auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangszustand abgeklungen ist. Die Behandlung Ogsiveo sollte nur mit einer Dosis von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden, nachdem der potenzielle Nutzen und die Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens der Nebenwirkung sorgfältig abgewogen wurde. Ogsiveo muss dauerhaft abgesetzt werden, wenn eine schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkung bei erneuter Verabreichung der verringerten Dosis wiederkehrt.

Dosismodifikationen sollten erfolgen, wenn bei Patienten folgende Nebenwirkungen auftreten (die Grade beziehen sich auf die Common Terminology Criteria for Adverse Events):

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Empfohlene Dosismodifikationen bei Nebenwirkungen bei mit Ogsiveo behandelten Patienten

Nebenwirkung	Empfohlene Maßnahme
Diarrhö	
Diarrhö Grad 3, die trotz maximaler medizinischer Therapie ≥ 3 Tage anhält	Ogsiveo sollte ausgesetzt werden, bis die Reaktion auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangszustand abgeklungen ist, dann sollte die Behandlung mit einer Dosis von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden.
Hautreaktionen	
Follikulitis Grad 3	Ogsiveo sollte ausgesetzt werden, bis die Reaktion auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangszustand abgeklungen ist, dann sollte die Behandlung mit einer Dosis von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden.
Makulo-papulöser Ausschlag Grad 3	Ogsiveo sollte ausgesetzt werden, bis die Reaktion auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangszustand abgeklungen ist, dann sollte die Behandlung mit einer Dosis von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden.
Hidradenitis Grad 3	Ogsiveo sollte ausgesetzt werden, bis die Reaktion auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangszustand abgeklungen ist, dann sollte die Behandlung mit einer Dosis von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden.
Elektrolytanomalien	
Hypophosphatämie Grad 3, die trotz maximaler Ersatztherapie ≥ 7 Tage anhält	Ogsiveo sollte ausgesetzt werden, bis die Reaktion auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangszustand abgeklungen ist, dann sollte die Behandlung mit einer Dosis von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden.
Hypokaliämie Grad 3 trotz maximaler Ersatztherapie	Ogsiveo sollte ausgesetzt werden, bis die Reaktion auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangszustand abgeklungen ist, dann sollte die Behandlung mit einer Dosis von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden.
Anomalien der Leberwerte	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) ≥ 3 bis 5 x ULN	Ogsiveo sollte ausgesetzt werden, bis die ALT-, AST- oder beide Werte auf < 3 x ULN oder den Ausgangswert zurückgegangen sind, dann sollte die Behandlung mit einer Dosis von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden.
ALT oder AST > 5 x ULN	Ogsiveo muss dauerhaft abgesetzt werden.
Andere Nebenwirkungen	
Anaphylaxie oder andere schwere Überempfindlichkeitsreaktion	Ogsiveo muss dauerhaft abgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

- Für über 65-jährige Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen.
- Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung nicht empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird die Verabreichung nicht empfohlen.
- Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung nicht empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird die Verabreichung nicht empfohlen.
- Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ogsiveo bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Bei Kindern von der Geburt bis zum Alter von 2 Jahren darf Ogsiveo aufgrund von potenziellen Sicherheitsbedenken bezüglich des strukturellen und funktionellen Wachstums nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Ogsiveo ist zur oralen Einnahme vorgesehen.

Die Tabletten können mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tabletten dürfen nicht zerteilt, zerstoßen oder gekaut werden, weil derzeit keine Daten vorliegen, die andere Arten der Anwendung unterstützen.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen in der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft
- Gebärfähige Frauen, die keine hochwirksame Empfängnisverhütung anwenden
- Stillzeit

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Diarrhö sowie dermatologische Reaktionen, einschließlich makulo-papulöser Ausschlag, Follikulitis und Hidradenitis, wurden bei mit Nirogacestat behandelten Patienten berichtet. Patienten sollten überwacht und bei Bedarf mit Antidiarrhoika behandelt werden, während dermatologische Reaktionen je nach klinischer Indikation behandelt werden sollten. Bei Grad-3-Reaktionen, wie Diarrhö, die trotz maximaler medizinischer Therapie ≥ 3 Tage anhält, oder dermatologischen Reaktionen, sollte Nirogacestat ausgesetzt werden, bis die Symptome auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangszustand abgeklungen sind. Zusätzlich wurde nichtmelanozytärer Hautkrebs, wie Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom, beobachtet. Hautuntersuchungen sollten vor und während der Behandlung routinemäßig durchgeführt werden, wobei Fälle gemäß klinischen Praktiken behandelt werden können, ohne dass eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Funktionsstörungen der Eierstöcke wurden bei gebärfähigen Patientinnen berichtet. Diese traten bei 75 % der Frauen in der DeFi-Studie auf und waren meist reversibel. Patientinnen sollten über das Risiko aufgeklärt und auf Veränderungen des Menstruationszyklus sowie Symptome von Östrogenmangel überwacht werden, darunter Hitzeanfälle, nächtliche Schweißausbrüche und vaginale Trockenheit.

Elektrolytanomalien, wie Hypophosphatämie und Hypokaliämie, sowie Anstiege der ALT- oder AST-Werte wurden bei mit Nirogacestat behandelten Patienten beobachtet. Phosphat- und Kaliumspiegel sowie Leberfunktionstests sollten regelmäßig überwacht und bei Bedarf entsprechende Maßnahmen ergriffen werden. Bei Grad-3-Hypophosphatämie, die trotz maximaler Ersatztherapie ≥ 7 Tage anhält, oder Grad-3-Hypokaliämie, die beliebig lang anhält, sollte Nirogacestat ausgesetzt werden, bis die Werte auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangswert abgeklungen sind. Ebenso sollte Nirogacestat bei ALT- oder AST-Werten ≥ 3 bis $5 \times$ ULN ausgesetzt werden, bis die Werte auf $< 3 \times$ ULN oder den Ausgangswert abgeklungen sind. Bei ALT- oder AST-Werten $> 5 \times$ ULN sollte Nirogacestat dauerhaft abgesetzt werden.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose und sollte von Patienten mit Galaktoseunverträglichkeit, Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption nicht eingenommen werden. Es enthält außerdem Gelborange S (E110), das allergische Reaktionen hervorrufen kann, sowie weniger als 1 mmol Natrium pro Filmtablette und ist somit nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nirogacestat wird vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert und ist ein Substrat von P-Glykoprotein (P-gp). Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden ausschließlich bei Erwachsenen durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung von starken und mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren, wie Itraconazol, Clarithromycin oder Fluconazol, führt zu einer erheblichen Erhöhung der Exposition von Nirogacestat. Daher sollte die gleichzeitige Gabe dieser Substanzen vermieden werden. Falls keine therapeutischen Alternativen verfügbar sind, muss die Behandlung mit Nirogacestat während der Anwendung solcher Inhibitoren unterbrochen werden. Darüber

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

hinaus sollten Patienten auf den Verzehr von Grapefruit und Grapefruitsaft verzichten, da diese ebenfalls CYP3A4-Inhibitoren enthalten.

Die Wirkungen von CYP3A4-Induktoren auf die Nirogacestat-Exposition sind in einer klinischen Studie nicht untersucht worden. Es wird erwartet dass die gleichzeitige Anwendung von starken und mittelstarken CYP3A4-Induktoren, wie Rifampicin, Johanniskraut oder Efavirenz, die Wirksamkeit von Nirogacestat durch eine reduzierte Exposition beeinträchtigen kann. Eine Begleittherapie mit diesen Substanzen sollte vermieden werden, und es sollten alternative Wirkstoffe mit einem geringeren Induktionspotenzial ausgewählt werden.

Es wird erwartet, dass säuresenkende Wirkstoffe, wie Protonenpumpenhemmer und H₂-Blocker, die Bioverfügbarkeit von Nirogacestat aufgrund seiner pH-abhängigen Löslichkeit reduzieren können. Ihre gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Falls eine gleichzeitige Gabe unvermeidbar ist, sollte Nirogacestat zeitlich gestaffelt eingenommen werden, indem es entweder zwei Stunden vor oder zwei Stunden nach der Einnahme von Antiazida verabreicht wird.

Nirogacestat kann die Exposition von CYP3A4-Substraten, wie Cyclosporin, Tacrolimus oder Warfarin, erhöhen, was bei Substraten mit engem therapeutischen Index problematisch sein kann. Die gleichzeitige Anwendung sollte daher vermieden werden.

In-vitro-Studien zeigen, dass Nirogacestat ein Induktor von CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2B6 sein kann, wodurch die Exposition von Substraten dieser Enzyme verringert werden könnte. Bei gleichzeitiger Anwendung solcher Substrate sollte die Wirksamkeit überprüft und gegebenenfalls eine Dosisanpassung vorgenommen werden. Studien zu Arzneistofftransportsystemen belegen, dass Nirogacestat keine klinisch relevante P-gp-Inhibition verursacht, wie durch Untersuchungen mit Dabigatran gezeigt wurde.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ogsiveo und für eine Woche nach der letzten Dosis eine Schwangerschaft vermeiden, da es auf Grundlage tierexperimenteller Studien und seines Wirkmechanismus den Fetus schädigen kann. Frauen sollten hochwirksame Empfängnisverhütungsmethoden anwenden, da nicht bekannt ist, ob Nirogacestat die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva beeinträchtigt oder zwei zusätzliche Methoden, einschließlich einer Barrieremethode, genutzt werden. Frauen sind anzuweisen, ihren Arzt bei Verdacht auf eine Schwangerschaft zu informieren und die Behandlung im Falle einer Schwangerschaft sofort abzubrechen. Während der Behandlung und für eine Woche danach dürfen Frauen keine Eizellen spenden, und Männer sollten kein Sperma spenden.

Stillende Frauen dürfen während der Behandlung mit Ogsiveo und für eine Woche nach der letzten Dosis nicht stillen, da keine Daten zur Übertragung von Nirogacestat in die Muttermilch vorliegen und potenziell schwerwiegende Nebenwirkungen bei gestillten Kindern nicht ausgeschlossen werden können.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Wirkung von Ogsiveo auf die menschliche Fertilität ist nicht bekannt, da keine entsprechenden Studien durchgeführt wurden. Tierexperimentelle Daten deuten jedoch darauf hin, dass sowohl die männliche als auch die weibliche Fertilität beeinträchtigt werden könnte.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ogsiveo hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Da bei Patienten, die Nirogacestat einnehmen, Ermüdung und Schwindelgefühl auftreten können, sollten Patienten mit diesen Nebenwirkungen beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen Vorsicht walten lassen.

Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Diarrhö (85 %), Ausschlag (65 %), Funktionsstörungen der Eierstöcke bei gebärfähigen Frauen (60 %), Übelkeit (59 %), Ermüdung (50 %), Hypophosphatämie (50 %), Kopfschmerz (40 %) und Stomatitis (40 %).

Die am häufigsten gemeldete schwerwiegende Nebenwirkung war eine Funktionsstörung der Eierstöcke (vorzeitige Menopause, 3 %). Die häufigsten schweren Nebenwirkungen waren Diarrhö (16 %) und Hypophosphatämie (13 %).

Bei 19 % der Patienten wurde Nirogacestat aufgrund einer Nebenwirkung dauerhaft abgesetzt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Absetzen führten, waren Diarrhö (5 %), Funktionsstörungen der Eierstöcke (5 %) und erhöhte ALT (3 %).

Die Häufigkeit einer Unterbrechung der Nirogacestat-Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen betrug 59 %. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zur Behandlungsunterbrechung führten, waren Diarrhö (11 %), makulo-papulöser Ausschlag (10 %), Hypophosphatämie (6 %) und Übelkeit (5 %).

Die Häufigkeit einer Nirogacestat-Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen betrug 44 %. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zur Dosisreduktion führten, waren Diarrhö (9 %), makulo-papulöser Ausschlag (6 %), Stomatitis (3 %) und Hypophosphatämie (3 %).

Überdosierung

Es wird erwartet, dass die Symptome einer Ogsiveo-Überdosierung einer Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen entsprechen, darunter möglicherweise Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Hypophosphatämie, erhöhte Transaminasen und Epistaxis. Im Fall einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Ogsiveo ausgesetzt werden und allgemeine unterstützende Maßnahmen sollten eingeleitet werden.

Risk Management Plan (RMP)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) hält den RMP-Version 0.8 für akzeptabel.

Die weiteren Vorgaben sind der SmPC zu entnehmen.