

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nirogacestat (Ogsiveo[®])

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsbereiche

Stand: 15.10.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	7
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	7
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	9
2.4 Referenzliste für Modul 2	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
APC	<i>Adenomatous polyposis coli</i>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CCND1	<i>Cyclin D1</i>
CTNNB1	<i>Catenin Beta-1</i>
GS	Gamma-Sekretase
HES1	<i>Hairy and Enhancer of split-1</i>
NICD	Notch intracellular domain
Notch 1	Neurogenic locus notch homolog protein 1
ORR	Objective Response Rate
PFS	Progression-free Survival
PRO	Patient-reported Outcome
PZN	Pharmazentralnummer
Wnt	Wingless-related integration site

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Nirogacestat Hydrobromid
Handelsname:	Ogsiveo®
ATC-Code:	L01XX81

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19759816	EU/1/25/1932/003	100 mg	56 Stück Blisterpackung
19759822	EU/1/25/1932/004	150 mg	56 Stück Blisterpackung

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Das Anwendungsgebiet von Nirogacestat umfasst als Monotherapie die Behandlung erwachsener Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern [1]. Nirogacestat (PF-03084014) ist ein niedermolekularer, selektiver, reversibler, nicht-kompetitiver Inhibitor des Enzyms Gamma-Sekretase (GS), der ursprünglich für die Behandlung bei Notch 1-positiven Tumoren entwickelt wurde.

Bei Desmoidtumoren – auch aggressive Fibromatosen genannt – handelt es sich um seltene Weichgewebstumoren [2]. Desmoidtumoren – wie auch eine Reihe weiterer solider Tumoren – zeigen eine stark erhöhte Expression von Notch 1 (Neurogenic locus notch homolog protein 1) [2; 3]. Bei Notch 1 handelt es sich um einen membranständigen Rezeptor, der nach Bindung seines Liganden Delta mehrfach proteolytisch gespalten wird [4]. Die intrazelluläre Domäne von Notch 1 (Notch intracellular domain, NICD) wird dabei mithilfe der GS ins Zellplasma freigegeben und kann in den Zellkern translozieren, wo sie die Transkription von Notch-Zielgenen aktiviert [4]. Zu den Zielgenen von Notch gehören u. a. bekannte Onkogene, wie beispielsweise *HES1*, *MYC* und *CCND1* [5; 6]. Die GS-vermittelte Notch-Signalübertragung spielt eine wichtige Rolle in mehreren biologischen Mechanismen, einschließlich Tumorwachstum und -überleben, Endothelfunktion, Angiogenese sowie normaler Stammzell differenzierung und -entwicklung [3; 4; 7]. Auf molekularer Ebene vermittelt die NICD mehrere onkogene Aktivitäten, kann bspw. die Zelldifferenzierung hemmen, das Überleben von Tumorzellen fördern oder deren Proliferation beschleunigen. Da Nirogacestat die GS inhibiert, kann die Freisetzung der NICD verhindert und so das Wachstum von Desmoidtumoren gehemmt werden.

Zudem weisen Desmoidtumoren in der Regel aktivierende Mutationen in der Wnt-Signaltransduktionskaskade auf, insbesondere Gen *Catenin Beta 1* (*CTNNB1*, etwa 90 % und hauptsächlich bei sporadischen Desmoidtumoren) und im Gen *Adenomatous polyposis coli* (*APC*, etwa 10 % und vor allem bei Desmoidtumoren, die mit familiärer adenomatöser Polyposis oder Gardner-Syndrom verbunden sind) [2; 8-10]. Bei Beta-Catenin handelt es sich um ein Protein, welches in die Regulation von Zelladhäsion sowie von Gentranskription involviert ist [11]. Dabei vermittelt die GS die Spaltung von Cadherinen, die an der Zell-Zell-Adhäsion beteiligt sind [12]. Diese proteolytische Spaltung setzt Beta-Catenin von der Zellmembran frei, wodurch es in das Zytoplasma gelangen und in den Zellkern translozieren

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

kann [12]. Dort dient Beta-Catenin als transkriptioneller Co-Aktivator für Gene, die an Zellproliferation und -überleben beteiligt sind [13]. Die Inhibition der GS durch Nirogacestat kann die Verfügbarkeit von Beta-Catenin im Zellkern beeinflussen und so parallel zur Hemmung der Notch 1-Signalübertragung ebenfalls das Wachstum von Desmoidtumoren hemmen.

Studien weisen zudem darauf hin, dass die Notch- und die Beta-Catenin-Wnt-Signaltransduktionskaskade miteinander interagieren [14; 15] und dass die Notch-Aktivität durch Beta-Catenin beeinflusst werden kann [16]. Zusammenfassend führt die Inhibition der GS durch Nirogacestat sowohl zu einer Hemmung der Notch 1- als auch der Beta-Catenin-vermittelten Signalübertragung, was in einer antiproliferativen und Apoptose-fördernden Antwort resultiert.

Damit stellt Nirogacestat die erste zugelassene systemische und zielgerichtete Therapie in dieser Indikation dar. Gemäß den kürzlich aktualisierten Leitlinien der Desmoid Tumour Working Group wird eine frühzeitige Intervention und der Einsatz systemischer Behandlungen – und hier insbesondere von Nirogacestat – für fortschreitende Desmoidtumoren unabhängig von vorherigen Therapielinien empfohlen, einschließlich therapienaiver Patienten [17; 18]. Andere Methoden wie Operation, Strahlentherapie und Kryoablation werden hingegen aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Toxizität und/oder des begrenzten Nutzens zum Erreichen der Therapieziele (operationalisiert mittels PFS, ORR und PROs) bei fortschreitender Desmoidtumoren nicht mehr uneingeschränkt empfohlen [17; 18].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	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	ja	14.08.2025	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation von Nirogacestat entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 2.1 wurden der Fachinformation von Nirogacestat sowie der Fachliteratur entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2025. European Public Assessment Report (EPAR) of Nirogacestat - Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC).
2. Penel, N., Chibon, F. & Salas, S. 2017. Adult desmoid tumors: biology, management and ongoing trials. *Current opinion in oncology*, 29, 268–74.
3. Koch, U. & Radtke, F. 2010. Notch signaling in solid tumors. *Current topics in developmental biology*, 92, 411–55.
4. Shi, Q., Xue, C., Zeng, Y., Yuan, X., Chu, Q., Jiang, S., Wang, J., Zhang, Y., Zhu, D. & Li, L. 2024. Notch signaling pathway in cancer: from mechanistic insights to targeted therapies. *Signal transduction and targeted therapy*, 9, 128.
5. Ronchini, C. & Capobianco, A. J. 2001. Induction of cyclin D1 transcription and CDK2 activity by Notch(ic): implication for cell cycle disruption in transformation by Notch(ic). *Molecular and cellular biology*, 21, 5925–34.
6. Palomero, T., Lim, W. K., Odom, D. T., Sulis, M. L., Real, P. J., Margolin, A., Barnes, K. C., O'Neil, J., Neuberg, D., Weng, A. P., Aster, J. C., Sigaux, F., Soulier, J., Look, A. T., Young, R. A., Califano, A. & Ferrando, A. A. 2006. NOTCH1 directly regulates c-MYC and activates a feed-forward-loop transcriptional network promoting leukemic cell growth. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103, 18261–6.
7. Shang, H., Braggio, D., Lee, Y. J., Al Sanna, G. A., Creighton, C. J., Bolshakov, S., Lazar, A. J., Lev, D. & Pollock, R. E. 2015. Targeting the Notch pathway: A potential therapeutic approach for desmoid tumors. *Cancer*, 121, 4088–96.
8. Constantinidou, A., Scurr, M., Judson, I. & Litchman, C. 2012. Clinical presentation of desmoid tumors. *Desmoid tumors*, 5–16.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

9. Husson, O., Younger, E., Dunlop, A., Dean, L., Strauss, D. C., Benson, C., Hayes, A. J., Miah, A., van Houdt, W., Zaidi, S., Smith, M., Williams, J., Jones, R. L. & van der Graaf, W. T. A. 2019. Desmoid fibromatosis through the patients' eyes: time to change the focus and organisation of care? *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 27, 965–80.
10. Federman, N. 2022. Molecular pathogenesis of desmoid tumor and the role of γ -secretase inhibition. *NPJ precision oncology*, 6, 62.
11. Liu, D. X., Hao, S. L. & Yang, W. X. 2023. Crosstalk Between β -CATENIN-Mediated Cell Adhesion and the WNT Signaling Pathway. *DNA and cell biology*, 42, 1–13.
12. Raurell, I., Codina, M., Casagolda, D., Del Valle, B., Baulida, J., de Herreros, A. G. & Duñach, M. 2008. Gamma-secretase-dependent and -independent effects of presenilin1 on beta-catenin.Tcf-4 transcriptional activity. *PloS one*, 3, e4080.
13. Samant, C., Kale, R., Pai, K. S. R., Nandakumar, K. & Bhonde, M. 2024. Role of Wnt/ β -catenin pathway in cancer drug resistance: Insights into molecular aspects of major solid tumors. *Biochemical and biophysical research communications*, 729, 150348.
14. Rodilla, V., Villanueva, A., Obrador-Hevia, A., Robert-Moreno, A., Fernández-Majada, V., Grilli, A., López-Bigas, N., Bellora, N., Albà, M. M., Torres, F., Duñach, M., Sanjuan, X., Gonzalez, S., Gridley, T., Capella, G., Bigas, A. & Espinosa, L. 2009. Jagged1 is the pathological link between Wnt and Notch pathways in colorectal cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106, 6315–20.
15. Rampazzo, E., Persano, L., Pistollato, F., Moro, E., Frasson, C., Porazzi, P., Della Puppa, A., Bresolin, S., Battilana, G., Indraccolo, S., Te Kronnie, G., Argenton, F., Tiso, N. & Basso, G. 2013. Wnt activation promotes neuronal differentiation of glioblastoma. *Cell death & disease*, 4, e500.
16. Ungerbäck, J., Elander, N., Grünberg, J., Sigvardsson, M. & Söderkvist, P. 2011. The Notch-2 gene is regulated by Wnt signaling in cultured colorectal cancer cells. *PloS one*, 6, e17957.
17. Desmoid Tumor Working Group (DTWG) 2020. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 127, 96–107.
18. Kasper, B., Baldini, E. H., Bonvalot, S., Callegaro, D., Cardona, K., Colombo, C., Corradini, N., Crago, A. M., Dei Tos, A. P., Dileo, P., Elnekave, E., Erinjeri, J. P., Navid, F., Farma, J. M., Ferrari, A., Fiore, M., Gladdy, R. A., Gounder, M., Haas, R. L., Husson, O., Kurtz, J. E., Lazar, A. J., Orbach, D., Penel, N., Ratan, R., Raut, C. P., Roland, C. L., Schut, A. W., Sparber-Sauer, M., Strauss, D. C., Van der Graaf, W. T. A., Vitellaro, M., Weiss, A. R. & Gronchi, A. 2024. Current Management of Desmoid Tumors: A Review. *JAMA oncology*, 10, 1121–8.