

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nirogacestat (Ogsiveo®)

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

Modul 3 A

*Behandlung erwachsener Patienten mit fortschreitenden
Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung
erfordern*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	29
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	30
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	31
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	40
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	40
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	41
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	44
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapienkosten	46
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	46
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	47
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	48
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	49
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	49
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	63
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	63
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	65
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	71
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	72
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	72
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	73
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	74

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	75
3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	76

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Risikofaktoren für primäre Desmoidtumoren und Rezidive.....	13
Tabelle 3-2: Identifizierte Studien zur Inzidenz von Desmoidtumoren in Europa	24
Tabelle 3-3: Herleitung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Nirogacestat.....	26
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 3-5: Entwicklung der Anzahl Patienten mit Desmoidtumoren in Deutschland in den nächsten 5 Jahren.....	29
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	30
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	43
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	45
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	45
Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	46
Tabelle 3-14: Empfohlene Dosismodifikationen bei Nebenwirkungen bei mit Ogsiveo behandelten Patienten.....	50
Tabelle 3-15: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	66
Tabelle 3-16: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten.....	67
Tabelle 3-17: Zusammenfassende Tabelle der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Risikominimierungsmaßnahmen nach Sicherheitsbedenken	67
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	73
Tabelle 3-19: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	76

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APC	<i>Adenomatous Polyposis Coli</i>
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CTNNB1	<i>Catenin Beta-1</i>
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DTRF	Desmoid Tumor Research Foundation
DTWG	Desmoid Tumor Working Group
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology)
EU	Europäische Union
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GS	Gamma-Sekretase
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten (International Classification of Diseases)
LPFV	Last patient first visit
LPI	Last patient in
MRT	Magnetresonanztomographie
NA	Nicht angegeben
NSAID	Nicht-steroidale Antirheumatika (Non-steroidal anti-inflammatory drug)
ORR	Gesamtansprechrate (Overall Response Rate)
PFS	Progressionsfreien Überleben (Progression-Free Survival)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitoren
WHO	Weltgesundheitsorganisation (Word Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Wnt	Wingless-related integration site

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die 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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

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 [1]. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 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.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Es hat am 10.10.2024 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA (Beratungsanforderung 2025-B-194) nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) für den Wirkstoff Nirogacestat stattgefunden [2].

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zur Orphan Drug Designation, zur Zulassung und zum Anwendungsgebiet sind den Internetseiten der EMA und der Fachinformation entnommen. Die Vorlage von Nachweisen zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT ist aufgrund der Orphan Drug Designation nicht erforderlich, womit die weitere Beschreibung der Informationsbeschaffung entfällt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Europäische Kommission (EC) 2023. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 29.11.2023 über die Ausweisung des Arzneimittels "Nirogacestat" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-194 Nirogacestat Hydrobromid.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Kurzzusammenfassung

Nirogacestat als Monotherapie wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern [1].

Bei Desmoidtumoren handelt es sich um sehr seltene Weichgewebstumoren. Diese metastasieren nicht, sind jedoch lokal aggressiv und invasiv, was zu einer erheblichen Krankheitslast führt [2-4]. Die Kompression von Organen durch Desmoidtumoren kann starke Schmerzen, funktionelle Beeinträchtigungen, Nervenschäden sowie Darmobstruktionen oder -perforationen hervorrufen [2; 3; 5]. 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 [6]. Im Verlauf der Erkrankung sind insbesondere Schmerzen ein belastendes Symptom, welche eine individualisierte und optimierte Therapie erfordern. Häufig ist das Schmerzmanagement jedoch suboptimal und es kann zu einer Opioidabhängigkeit kommen [7; 8].

In der Europäischen Union (EU) (einschließlich Deutschland) waren vor der Zulassung von Nirogacestat keine zugelassenen Therapien zur Behandlung von Desmoidtumoren verfügbar. Die bisher verwendeten Therapieansätze (chirurgische Interventionen, Strahlentherapien, Kryoablation und Off-Label genutzte systemische Therapien wie Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), nicht-steroidale Antirheumatika (NSAIDs), antihormonelle Therapien und Chemotherapie [9; 10]) eint neben der fehlenden spezifischen Zulassung, dass sie keinen langfristigen und hinreichenden Therapieerfolg bieten, da sie eine erhebliche Toxizität zeigen und nur begrenzte Wirksamkeit bei der Erreichung relevanter Behandlungsziele wie dem progressionsfreien Überleben (progression free survival, PFS), dem Tumoransprechen, der Verbesserung der Symptome und Lebensqualität erwiesen werden konnte [10].

Daher bestand vor der Zulassung von Nirogacestat ein ungedeckter Bedarf an wirksamen und verträglichen Therapien für Patienten mit Desmoidtumoren. 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, Gesamtansprechraten (overall response rate, ORR), Schmerzen, Funktionsfähigkeit und Lebensqualität. Nirogacestat schließt damit eine bedeutende Versorgungslücke.

Die Diagnose von Desmoidtumoren stellt eine Herausforderung dar

Desmoidtumoren sind morphologisch intra- sowie intertumoral heterogen, was bedeutet, dass innerhalb eines Tumors aber auch zwischen verschiedenen Tumoren unterschiedliche Erscheinungsbilder auftreten können [11]. In einigen Bereichen können die Tumoren Fibroblasten von inaktivem faserigem Gewebe ähneln, während andere Bereiche den aktiven Fibroblasten der Wundheilung ähneln können [12]. Das erschwert zusätzlich die Beurteilung des Tumorrands während einer Resektion, da Desmoidtumoren als schlecht abgrenzbare Proliferation von myofibroblastischen Zellen mit variabler Kollagenablagerung erscheinen [11].

Basierend auf dieser Heterogenität zeigte bspw. eine landesweite Umfrage aus Frankreich, dass ein Drittel der Desmoidtumoren fehldiagnostiziert wird [13]. Häufige Fehldiagnosen sind: myofibroblastische Proliferationen, operationsbedingte Narben, Keloide, noduläre Fasziitis sowie niedriggradige fibromyxoide Sarkome und niedriggradige myofibroblastische Sarkome [14].

Die Diagnostik von Desmoidtumoren erfordert daher eine präzise und umfassende Herangehensweise, um einen korrekten Befund und nachfolgende Therapieplanung zu gewährleisten. Gemäß der Leitlinie der Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology, ESMO) und der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) für die klinische Praxis gelten die Grundprinzipien für die Diagnose von Weichgewebssarkomen auch für Desmoidtumoren. Hier haben sich immunhistochemische Basisdiagnostiken mit verschiedenen Antikörpern bewährt, bspw. gegen Beta-Catenin, durch dessen nukleare Überexpression aufgrund der *Catenin Beta-1(CTNNB1)*-Mutation [2; 15; 16]. Zur finalen Diagnose ist zusätzlich eine bildgebungsgeführte Kernnadelbiopsie erforderlich, um Differentialdiagnostiken auszuschließen. Mesenteriale Tumormassen stellen allerdings eine Herausforderung für die Biopsie dar, da die Entnahme der Gewebeproben schwierig und mit potenziellen Risiken verbunden sein kann [2].

Die Magnetresonanztomographie (MRT) wird als die am besten geeignete Bildgebungsmethode angesehen, um das anfängliche Ausmaß vorliegender Desmoidtumoren zu charakterisieren und anschließend deren Entwicklung zu überwachen [2].

Relevante Risikofaktoren für die Entstehung sowie die Rezidivierung von Desmoidtumoren

Desmoidtumoren sind sehr seltene, lokal aggressive Tumoren, die durch genetische Veränderungen in der Wnt-Signaltransduktionskaskade entstehen, insbesondere in den Genen *CTNNB1* und *Adenomatous polyposis coli (APC)* sowie durch eine erhöhte Expression von Notch 1 (Neurogenic locus notch homolog protein 1) [2; 5; 7; 17]. Die Mehrzahl der

Erkrankungen (85 - 90 %) tritt sporadisch durch Mutationen im *CTNNB1*-Gen auf. Seltener sind Manifestationen bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) bzw. dem Gardner-Syndrom, welche wiederum auf Mutationen im *APC*-Gen zurückgehen [18-20].

Die Identifikation von Risikofaktoren für Desmoidtumoren ist entscheidend für das Verständnis ihrer Entstehung und für die Entwicklung präventiver Strategien. Verschiedene Faktoren, darunter genetische Prädispositionen, hormonelle Einflüsse und demografische Merkmale, können das Risiko für die Entwicklung dieser Tumoren erhöhen. Desmoidtumoren weisen zudem eine erhöhte Rezidivrate auf, sodass eine einmalige Behandlung oft nicht ausreichend ist. Hier konnten in verschiedenen Studien ebenfalls Unterschiede zwischen einzelnen Patientengruppen festgestellt werden [5; 21-28].

In Tabelle 3-1 sind wichtige Risikofaktoren für die primäre Entwicklung sowie das Wiederauftreten von Desmoidtumoren dargestellt.

Tabelle 3-1: Risikofaktoren für primäre Desmoidtumoren und Rezidive

Risikofaktor	Identifikation der Teilpopulation mit erhöhtem Risiko	Quelle(n)
Alter	Primäre Desmoidtumoren treten häufig bei jungen Erwachsenen im Alter von 25 - 40 Jahren auf	[5; 13; 29]
Weibliches Geschlecht	Frauen entwickeln 2- bis 3-mal häufiger primäre Desmoidtumoren	[11; 29-31]
Weibliche Hormone	Erhöhtes Risiko für primäre Desmoidtumoren bei Einnahme hormoneller Verhütungsmittel oder Östrogene sowie reduziertes Risiko bei Frauen mit einsetzender Menopause	[11; 30; 32-34]
Schwangerschaft	Erhöhtes Risiko für die Entstehung primärer Desmoidtumoren durch den veränderten Hormonhaushalt und die mechanische Reizung der Bauchdecke	[11; 30; 32; 34]
Keimbahnmutationen im <i>APC</i> -Gen	Erhöhtes Risiko für die Entstehung primärer Desmoidtumoren gegenüber anderen Mutationstypen	[5; 35]
Vorheriges körperliches Trauma oder chirurgische Eingriffe	Erhöhtes Risiko für die Entstehung primärer Desmoidtumoren nach physischen Traumata oder chirurgischen Eingriffen; Chirurgische Eingriffe erhöhen das Risiko um 12,6 - 13,5 % je nach Art des durchgeführten Eingriffs; für abdominale Desmoidtumoren bzw. bei FAP-Patienten liegt das Risiko sogar bei 68 % Erhöhtes Risiko für ein Rezidiv nach physischen Traumata oder chirurgischen Eingriffen zur Resektion von Desmoidtumoren (Rezidivrate bis zu 60 % nach Operationen)	[33-38]
Tumogröße	Erhöhtes Risiko für ein Rezidiv ab einer Tumogröße von > 5 cm; die lokale Tumorkontrolle	[21; 23]

Risikofaktor	Identifikation der Teilpopulation mit erhöhtem Risiko	Quelle(n)
	über 5 Jahre liegt bei $\leq 5\text{ cm}$ bei 76 %, bei 5 - 10 cm bei 65 % und ab 10 cm Größe nur noch bei 59 %	
Lokalisation in den Extremitäten	Erhöhtes Risiko für ein Rezidiv bei Desmoidtumoren, die an den Extremitäten lokalisiert sind; es besteht hier eine Rezidivrate bis zu 77 %	[5; 25-28]
Lokalisation im intra-abdominalen Raum	Erhöhtes Risiko für ein Rezidiv bei intra-abdominalen Tumoren; diese weisen eine Rezidivrate zwischen 57 % und 86 % auf, während extra-abdominale Tumoren eine Rezidivrate von 43 % zeigen	[21; 22; 24; 27]

Insbesondere Frauen im gebärfähigen Alter weisen somit das höchste Risiko für die Entwicklung von Desmoidtumoren auf. Für die Entstehung eines Rezidivs liegt hingegen keine Evidenz für den Einfluss des Alters oder des Geschlechts vor [5; 21; 23; 28; 39].

Die Hauptsymptome von Desmoidtumoren umfassen Schmerz und Bewegungseinschränkung

Desmoidtumoren treten häufig als tastbare runde oder ovale Verformung auf und zeichnen sich durch ihre nicht-metastasierende, langsam wachsende Natur aus. Sie können in umliegendes Gewebe einwachsen und dabei verschiedene Bindegewebstypen im gesamten Körper, einschließlich Muskeln, Faszien und Aponeurosen, infiltrieren und so lebenswichtige Strukturen durch Verdrängung und Wachstumsdruck beeinträchtigen [5; 40; 41]. Dies kann zu starken Schmerzen, Funktionseinschränkungen, Nervenschäden, Kompression von Organen und Darmverschluss oder Perforationen führen und dadurch zur Beeinträchtigung der Lebensqualität [2; 4; 5; 35; 36].

Entsprechend der WHO-Klassifikation werden Desmoidtumoren zudem in drei Subtypen kategorisiert [42; 43]:

- Extra-abdominal (Nacken, Schultern, obere Gliedmaßen, Leistenregion: 43 % der Fälle)
- Abdominal (von Muskelfaszien oder Bauch- / Brustwand ausgehend: 49 % der Fälle)
- Intra-abdominal (im Mesenterium oder Retroperitoneum: 8 % der Fälle)

Histologisch unterscheiden sich intra- und extraabdominale sowie abdominale Tumoren nicht [35]. Sie können aufgrund der unterschiedlichen Lage jedoch durch abweichende Symptome gekennzeichnet sein, intra-abdominale Tumoren gehen bspw. mit lebensbedrohlichen Komplikationen wie Darmobstruktion einher, während extra-abdominale Tumoren durch Schmerzen und Bewegungseinschränkungen geprägt sind.

Erhöhtes Mortalitätsrisiko für FAP-Patienten im Vergleich zu Nicht-FAP-Patienten

Sporadische Desmoidtumoren manifestieren sich hauptsächlich in den extra-abdominalen und abdominalen Körperregionen. Sie weisen dabei häufig eine hohe Morbidität auf, bei gleichzeitig geringer Auswirkung auf die Lebenserwartung [42; 44].

Im Gegensatz dazu werden bei FAP-Patienten Desmoidtumoren in 80 % der Fälle im intra-abdominalen Bereich diagnostiziert, wobei 10 - 15 % an der Bauchwand entstehen [35]. Durch die oft auftretenden lokalen Komplikationen, wie Darmverschluss, Hydronephrose oder Sepsis, weisen sie eine höhere Mortalität im Vergleich zu den Nicht-FAP-Patienten auf [31; 35]. Durch die innenliegende Position, werden zusätzlich Biopsien oder gezielte Behandlungen erschwert [45; 46].

FAP-assoziierte Desmoidtumoren neigen dazu, größer zu sein, weisen ein multifokales Verteilungsmuster auf, zeigen ein aggressiveres klinisches Verhalten und sind mit einem höheren Risiko für ein Rezidiv im Vergleich zu sporadischen Desmoidtumoren assoziiert [36; 47-49]. Zudem treten Desmoidtumoren bei FAP-Patienten durchschnittlich über fünf Jahre früher auf als bei Nicht-FAP-Patienten (mittleres Alter bei Diagnose des ersten Tumors 36,0 Jahre vs. 41,6 Jahre) [36]. Ein Geschlechtsunterschied lässt sich bei FAP im Vergleich zu sporadischen Desmoidtumoren nicht bestätigen [37]. Desmoidtumoren werden als zweit- bis dritthäufigste Todesursache in FAP aufgeführt, wobei die auf Desmoidtumoren zurückzuführende Gesamtmortalität dieser Patientengruppe zwischen 10 % und 50 % liegt [13; 35; 50].

Insgesamt sind FAP-assoziierte Tumoren aufgrund ihrer intra-abdominalen Lage und der damit verbundenen Komplikationen oft mit einer höheren Mortalitätsrate assoziiert und sind zudem schwieriger zu behandeln.

Intra-abdominale Tumoren sind mit einem erheblichen Risiko für Organschäden verbunden

Intra-abdominale Desmoidtumoren zeichnen sich durch ihre Lage im Mesenterium oder retroperitonealen Gewebe aus. Sie sind durch Verdickungen in Form von harten, weißen Plaques gekennzeichnet, die von muskel-aponeurotischen Strukturen ausgehen und das Muskelgewebe tief infiltrieren. Sie können über längere Zeit asymptomatisch sein [45; 51]. Die Neigung der Desmoidtumoren, sich auszubreiten und in die Darmschlingen oder Harnleiter einzudringen, kann zu einer Vielzahl teils lebensbedrohlicher Komplikationen führen, darunter ischämische Läsionen, gastrointestinale Blutungen, intestinale Obstruktionen bzw. -perforationen, Nierenversagen, Kompression des Dünndarms und Peritonitis [5; 35; 40; 45].

Aufgrund ihrer Infiltration in die umliegenden Organe und der damit verbundenen Organschädigung, wird eine Behandlung der intra-abdominalen Tumoren empfohlen, welche sich aufgrund ihrer Lage jedoch als herausfordernd erweist. Chirurgische Eingriffe werden für intra-abdominale Tumoren in der Regel nicht empfohlen, da sie mit Komplikationen wie Darmischämie, Verwachsungen und daraus resultierende Obstruktionen sowie einer hohen Rezidivrate nach der Operation einhergehen [52]. So müssen Operationen bei 75 - 85 % der Patienten zu einem späteren Zeitpunkt wiederholt werden [35; 45; 53].

Extra-abdominale Tumoren sind vor allem durch Schmerzen und Bewegungseinschränkungen geprägt

Extra-abdominale Desmoidtumoren treten häufig in der Schultergürtelregion, der Brustwand und der Leistenregion auf und sind ebenfalls durch ein starkes Wachstum in das Muskel- und Fasziengewebe gekennzeichnet [54]. Ein charakteristisches Beispiel ist die Infiltration des Plexus brachialis durch Desmoidtumoren in der Schultergürtelregion, was zu Schmerzen und Muskelschwäche in den oberen Extremitäten führen kann. Desmoidtumoren der oberen Brustwand können ebenfalls Organe umschließen wie im Mediastinum, was zu Atemnot und Dysphagie führen kann [55]. Sie sind in der Regel fest mit dem umliegenden Gewebe verbunden, wodurch die Behandlung erschwert wird. Desmoidtumoren verursachen demnach ebenfalls im extra-abdominalen Bereich erhebliche Schäden wie Muskelschwäche, Schmerzen und sichtbare Deformationen, wobei parietale Infiltrationen und lokale Invasionen zu Asthenie, Parästhesien und Neuropathien führen können [5; 51].

Desmoidtumoren im Kopf- und Nackenbereich treten selten auf im Vergleich zu den bereits genannten Körperregionen, sind jedoch noch aggressiver in ihrer Infiltration und betreffen häufiger jüngere Patienten mit einem Durchschnittsalter von ca. 17 Jahren, wovon über 55 % der Fälle bei Kindern unter 11 Jahren auftreten [5; 56; 57]. Desmoidtumoren in der Brust, können das Risiko für Brustkrebs erhöhen, manifestieren sich allerdings nur äußerst selten [58].

Abdominale Desmoidtumoren entstehen häufig aufgrund physischer Traumata und resultieren in abdominaler Kompression

Abdominale Desmoidtumoren sind vor allem mit einer vorliegenden FAP sowie vorherigen Operationen assoziiert [34; 59]. Diese Art der Desmoidtumoren entstehen dabei oftmals aus den muskuloaponeurotischen Strukturen der Bauchwand und gelten zudem als die häufigste Form der schwangerschaftsassozierten Desmoidtumoren. Desmoidtumoren, die während der Schwangerschaft entstehen, zeigen meist eine Regression nach der Entbindung, können sich jedoch auch erst unmittelbar oder bis zu einem Jahr nach der Geburt entwickeln [60; 61].

Ein wachsender abdominaler Desmoidtumor führt zu einer mechanischen Kompression, die wiederum zu abdominaler Distension (Bauchauftreibung), Bauchschmerzen und Erbrechen führen kann [62].

Desmoidtumoren beeinflussen durch unvorhersehbare Verläufe den Alltag der Patienten sowie die Lebensqualität

Der Krankheitsverlauf bei Desmoidtumoren variiert erheblich zwischen einzelnen Patienten und ist hauptsächlich von Lage und Umgebung des Tumors abhängig [5].

Die Wachstumsdynamik unterliegt dabei erheblichen Schwankungen und lässt sich nach Church [5] folgendermaßen charakterisieren:

- 10 % der Patienten weisen eine spontane Regression auf,
- 30 % der Patienten durchlaufen wiederkehrende Phasen von Wachstum und Rückbildung,

- 50 % der Patienten bleiben nach der Diagnosestellung stabil,
- 10 % der Patienten zeigen eine rasche Progression

Desmoidtumoren beeinflussen trotz ihres prinzipiell nicht-malignen Charakters die Lebensqualität der Patienten zum Teil erheblich. Diese Einschnitte können dabei über mehrere Jahre anhalten [6; 63].

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 [7]. Vor allem die Sorgen aufgrund eines ungewissen Behandlungserfolgs, eines potenziellen Tumorwachstums und eines möglichen tödlichen Krankheitsausgangs beeinträchtigen die emotionale Verfassung stark [7; 64-66].

Schmerzen sind nachweislich eines der häufigsten und am stärksten beeinträchtigenden Symptome, die mit Desmoidtumoren einhergehen [7; 64; 65]. 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. Regelmäßige Aktivitäten wie Waschen, Ankleiden, Versorgung der Kinder oder Ausübung eines Hobbys oder der Arbeit können stark eingeschränkt werden. 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. Durch die empfundene Last, den Verlust der Selbstständigkeit und der eigenen Rolle sowie das Fehlen von Verständnis im sozialen Umfeld und Angst vor der Zukunft, können depressive Verstimmungen bis hin zu suizidalen Gedanken bei Betroffenen auftreten [7; 10; 67; 68]. Daher ist eine wirksame Behandlung notwendig, die den Patienten die Möglichkeit gibt, ohne Einschränkungen am Leben teilzunehmen.

Charakterisierung der Zielpopulation von Nirogacestat

Die Zielpopulation besteht aus erwachsenen Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern [1].

Bei Desmoidtumoren handelt es sich um eine sehr selten auftretende Weichgewebstumoren. Die meisten Tumoren entstehen sporadisch und befinden sich im abdominalen Bereich und den Extremitäten. Ein kleinerer Teil der Desmoidtumoren geht auf FAP-Patienten zurück, deren Desmoidtumoren sich hauptsächlich im intra-abdominalen Bereich befinden [35]. Desmoidtumoren zählen zwar zu den gutartigen Tumoren, aufgrund ihrer oft infiltrierenden Eigenschaften in das umliegende Gewebe, können sie jedoch je nach Lage, Deformationen, Bewegungseinschränkungen und/oder starke Schmerzen auslösen sowie Organe komprimieren. Aufgrund dessen, sorgen Desmoidtumoren für eine starke Einschränkung der Lebensqualität [5; 7; 10; 67; 68]. Darüber hinaus, können Sorgen und Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung sowie die Eingeschränkte Beweglichkeit oder mögliche sichtbare Deformationen, die schulische, berufliche und psychosoziale Funktionsfähigkeit der Patienten negativ beeinflussen und dadurch die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen [6].

Da Desmoidtumoren in verschiedenen Körperregionen auftreten können, führen sie zu einer heterogenen Symptomatik. Diese Variabilität im klinischen Erscheinungsbild erfordert eine individualisierte, an die jeweilige Lokalisation und Symptomatik angepasste Therapiestrategie.

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 Tumogröße gemäß RECIST-Kriterien 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 [9; 10]. Zur aktiven Behandlung zählen chirurgische Interventionen, Strahlentherapie, Kryoablation sowie verschiedene systemische Therapien, die lediglich Off-Label angewendet werden. Aufgrund der hohen Rezidivrate wird eine Resektion in der Regel nur in spezifischen Situationen gegenüber nicht-chirurgischen Ansätzen bevorzugt [9]. Die Strahlentherapie sowie die Kryoablation werden hauptsächlich bei extra-abdominalen Tumoren eingesetzt und weisen auch innerhalb dieser Spezifikation weitere Limitationen auf [10; 32; 69-73]. Die systemische Therapie stellt aufgrund dessen oftmals die bevorzugte Behandlungsstrategie dar, innerhalb dieser lag vor der Zulassung von Nirogacestat kein zugelassenes Medikament vor, das patientenrelevante Vorteile zeigt, es bestand somit eine Versorgungslücke in der Behandlung fortschreitender Desmoidtumoren.

Mit Nirogacestat steht Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren unabhängig der Körperregion und des Vorliegens des FAP-Status nun erstmals eine effektive und zugelassene Therapieoption zur Verfügung, die nachweislich das Tumorwachstum und Schmerzen signifikant reduziert und Symptomatik sowie Lebensqualität der Patienten verbessert.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

In der EU (einschließlich Deutschland) waren vor der Zulassung von Nirogacestat keine zugelassenen Therapien zur Behandlung von Desmoidtumoren verfügbar.

Die Therapieoptionen in dieser Indikation umfassen vorwiegend die Resektion des Tumors, sofern möglich, sowie Strahlentherapie, systemische Therapien und aktive Überwachung mittels MRT oder Computertomographie. 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 [9; 10; 14].

Das Therapieziel besteht in der vorliegenden Indikation in der Verbesserung von PFS, ORR, Schmerzen, Funktionsfähigkeit und Lebensqualität [74].

Niogacestat ist die erste zugelassene, systemische und zielgerichtete Monotherapie für fortschreitende Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern und schließt damit eine bedeutende Versorgungslücke.

Vor allem internationale Leitlinien bilden einen komplexen Therapiealgorithmus auf Basis des patientenindividuellen Krankheitsstatus ab

Für Deutschland existieren derzeit keine spezifischen Leitlinien zur Behandlung von Desmoidtumoren [75]. In der AWMF S3-Leitlinie „Adulte Weichgewebesarkome“ aus dem Jahr 2022 wird lediglich auf die Notwendigkeit der Testung des Mutationsstatus bei Desmoidtumoren hingewiesen sowie auf den Ausschluss dieser Tumoren im Rahmen der Differentialdiagnose anderer Tumorerkrankungen. Eine explizite Behandlungsempfehlung wird in dieser Leitlinie nicht gegeben [15]. Die Leitlinienfassung der *Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie* „Weichgewebssarkome (maligne Weichgewebstumoren) des Erwachsenen“ aus dem Jahr 2019 enthält ein kurzes Unterkapitel zu Desmoidtumoren, einschließlich eines Therapiealgorithmus, der auf eine patientenindividuelle Therapie je nach Erkrankungsstadium und Tumorlokalisation schließen lässt, für lokal rezidivierte, nicht resektable und nicht strahlentherapeutisch behandelbare Tumoren wird hier auf eine medikamentöse, systemische Therapie abgestellt [75].

Auf internationaler Ebene lassen sich zusätzlich die Leitlinien der Desmoid Tumor Working Group (DTWG) identifizieren, welche spezifisch für Desmoidtumoren entwickelt wurden. Diese spiegeln die Empfehlungen der deutschen Leitlinien wider und führen sie für spezifische Teilpopulationen auf Basis der Lokalisation weiter aus. Die aktualisierte Leitlinie aus dem Jahr 2024 platziert Niogacestat im Therapiealgorithmus und nennt es ein wirksames Medikament mit begrenzten und überschaubaren, temporären Nebenwirkungen [9; 10].

Aktive Überwachung wird derzeit als primärer Ansatz bei Desmoidtumoren empfohlen, sofern ein symptomatischer, progredienter oder akut behandlungsbedürftiger Verlauf ausgeschlossen werden kann. Die aktive Überwachung der Tumoren erfolgt mittels MRT (oder Computertomographie) innerhalb von ein bis zwei Monaten nach der Diagnose und nachfolgend in Abständen von drei bis sechs Monaten. Wie in den Empfehlungen der DTWG beschrieben, sollte eine aktive, therapeutische Intervention erst bei Auftreten einer erneuten Progression oder einer Zunahme der Symptomatik erfolgen.

Trifft eines der beiden nachfolgenden Kriterien zu, wird die Erkrankung als fortschreitend eingestuft:

- Erfüllung der RECIST-Kriterien ($\geq 20\%$ Zunahme der Summe der Zieltumoren und ein Mindestwachstum dieser um ≥ 5 mm) innerhalb des ersten Jahres nach der Diagnose ODER
- Fortschreiten oder Zunahme der Symptome mindestens ein Jahr nach der Diagnose bei zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen

Sobald Desmoidtumoren als fortschreitend eingestuft werden, ist eine aktive Behandlung in Betracht zu ziehen. Eine aktive Behandlung kann allerdings auch zu einem früheren Zeitpunkt eingeleitet werden, sofern sich der Tumor in der Nähe von Organen befindet [9; 10].

Zur aktiven Behandlung zählen chirurgische Interventionen, Strahlentherapie, Kryoablation sowie verschiedene systemische Therapien, die lediglich Off-Label angewendet werden.

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) unterscheidet in zwei relevante Therapiesituationen, lokal begrenzt und lokal fortgeschritten. Für asymptomatischen Patienten mit lokal begrenzter Erkrankung und ohne nachweisbare Progression ergibt sich ein beobachtendes Abwarten. Sobald jedoch ein Therapiebedarf besteht, sind Resektion und Strahlentherapie zu bevorzugen. Bei einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung, insbesondere bei nicht resektablen oder nicht strahlenbasiert behandelbaren Tumoren, bestehen momentan verschiedene Optionen zur systemischen Behandlung mittels Off-Label verordneten Therapien [9; 10; 75].

Zusammenfassend empfehlen die Leitlinien 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.

Chirurgische Intervention stellt nur in selektierten Fällen eine geeignete Therapie dar

Die chirurgische Intervention bleibt zwar der zentrale Ansatz bei abdominalen Desmoidtumoren, die zu einer Darmperforation oder -obstruktion führen können. Darüber hinaus wird aufgrund der hohen Rezidivrate eine Resektion in der Regel nur in zwei weiteren spezifischen Situationen gegenüber nicht-chirurgischen Ansätzen bevorzugt: (1) bei fortschreitender Erkrankung trotz medikamentöser Therapie und/oder Überwachung und (2) bei potenziell weiterer Progression oder Residualerkrankung nach medikamentöser Behandlung, welche zu gastrointestinalen Nebenwirkungen führen können. Der Fokus in den genannten Fällen liegt hierbei auf der Vermeidung von Komplikationen sowie der Vermeidung einer belastenden Langzeittherapie und nicht auf der vollständigen Resektion (R0) [9; 61].

Die möglichen Komplikationen im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs umfassen kosmetische Entstellungen und funktionelle Einschränkungen, die eine Amputation nach sich ziehen können sowie die Begünstigung eines Tumorrezidivs aufgrund der Freisetzung von Wachstumsfaktoren während der Operation. Es wurden Rezidivraten von bis zu 60 %

beobachtet, insbesondere bei größeren Tumoren [76-78]. Eine Resektion von Desmoidtumoren wird somit nur in selektierten Therapiesituationen empfohlen und deckt das vorliegende Anwendungsgebiet nicht hinreichend ab.

Die Kryoablation ist eine Therapiemaßnahme für die lokale Entfernung kleiner bis mittelgroßer extra-abdominaler Desmoidtumoren bspw. in Kombination mit einer Resektion, die allerdings für Patienten mit großen Tumoren in unmittelbarer Nähe von Organen nur von begrenztem Nutzen und überdies nur an ausgewählten, spezialisierten Zentren durchführbar ist. Aufgrund der geringen Verbreitung kann die tatsächliche Wirksamkeit nicht beurteilt werden [69-72].

Strahlentherapie stellt keine geeignete Therapieform in einer jungen Patientenpopulation dar

Die Strahlentherapie wird hauptsächlich bei extra-abdominalen Tumoren eingesetzt, spezifisch zur adjuvanten Behandlung nach unvollständiger chirurgischer Resektion [10; 32; 73]. Zusätzliche Strahlentherapie nach chirurgischer Resektion kann das erwartete absolute Risiko eines Rezidivs nicht statistisch signifikant verringern. Zudem ist das absolute Risiko einer Progression nach Strahlentherapie als alleinige Intervention mit dem Risiko nach Resektion in Kombination mit Strahlentherapie vergleichbar (23 % gegenüber 22 %) [10].

Die möglichen Komplikationen durch eine Strahlentherapie – insbesondere in der Nähe strahlensensitiver Organe wie beispielsweise den Ovarien der Frau – umfassen strahlenbedingte Spätfolgen wie Fibrose, Gefäßverletzungen oder andere Veränderungen langsam teilender Gewebe, wobei sich Endorganschäden möglicherweise erst Jahre nach der Behandlung manifestieren [79]. Auch gesundes Gewebe ist demnach von den eingesetzten Strahlendosen betroffen. Weitere Folgen umfassen die Entwicklung von Zweitmalignomen. Gerade bei einer gesunden, jüngeren Patientenpopulation ergibt sich kein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis, da hier eine Komplikationsrate von etwa 23 % zu beobachten ist [4; 32; 80].

Systemische Therapien gehen mit erhöhtem Nebenwirkungsprofil einher

In der EU (einschließlich Deutschland) waren vor der Zulassung von Nirogacestat keine zugelassenen systemischen Therapien zur Behandlung von Desmoidtumoren verfügbar.

Bei Desmoidtumoren mit Krankheitsprogress und Behandlungsbedürftigkeit bestehen verschiedene Möglichkeiten einer systemischen, medikamentösen Therapie unabhängig der Zulassung (Off-Label), unter anderem TKIs, NSAIDs, antihormonelle Therapien und Chemotherapie. Aufgrund des Mangels an Vergleichsstudien kann derzeit aber keine klare Sequenz der verfügbaren systemischen Therapieoptionen definiert werden. Darüber hinaus sind bis heute keine validierten Kriterien etabliert, um das Ansprechen auf eine Behandlung bei Desmoidtumoren zu bewerten.

Im Rahmen einer Chemotherapie können verschiedene Kombinationen aus Methotrexat, Vinorelbin, Vinblastin und liposomalem Doxorubicin verabreicht werden [32]. Der Einsatz dieser Therapien erfolgt allerdings überwiegend bei aggressiven Verläufen bis hin zu einer

lebensbedrohlichen Erkrankung, da diese mit einer hohen Toxizität einhergehen können [2; 10; 11; 75; 81-84].

Für die antihormonelle Therapie kommt bspw. Off-Label eingesetztes, hochdosiertes Tamoxifen in Frage, die Evidenz für diesen Ansatz ist allerdings stark begrenzt [4; 85]. Zudem fand eine kürzlich veröffentlichte Studie keinen klaren Zusammenhang zwischen der Tumogröße, den Veränderungen im MRT-Bild und den Veränderungen der Symptome unter einer Tamoxifen-Behandlung [10]. NSAIDs werden vereinzelt ebenfalls als systemische Therapieoption verwendet. Eine prospektive Phase-II-Studie zur Evaluierung der antihormonellen Therapie in Kombination mit NSAIDs konnte auf Basis der WHO-Ansprechkriterien bezüglich Tumoransprechen und Progression nur eine begrenzte Wirksamkeit nachweisen [10; 75].

Insgesamt können Therapieansprechen (PFS, ORR, Schmerzen, Funktionsfähigkeit und Lebensqualität) und Progression im Zusammenhang mit dem Einsatz von NSAIDs, antihormonellen Therapien oder zytostatischer Chemotherapie aufgrund unzureichender Evidenz nur schwer beurteilt werden [74].

Unter den TKIs werden vor allem, Sorafenib und Pazopanib eingesetzt. Für Pazopanib liegen jedoch nur sehr geringe Belegnachweise zur Wirksamkeit vor. Weiterhin wird auch Imatinib in den Leitlinien erwähnt, allerdings wird hervorgehoben, dass es nicht als Behandlung erster Wahl eingesetzt werden sollte [4; 10; 86; 87]. Sorafenib wird im Rahmen der DGHO-Leitlinien primär empfohlen und ist auf Basis von Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie verordnungsfähig als zugelassenes Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten [74; 75]. Die Evidenz von Sorafenib im vorliegenden Anwendungsgebiet ist allerdings eingeschränkt, da keine Daten zum Gesamtüberleben vorliegen als auch keine geeigneten Daten zur Beurteilung von Patient-Reported-Outcomes einschließlich Lebensqualität, Symptomverbesserung sowie -palliation und psychosozialen Faktoren [74; 88].

Außerdem besteht für symptomatische, nicht resektable Patienten keine Möglichkeit, bei Nicht-Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine wirksame Therapie innerhalb des Anwendungsgebiets zu wechseln, die genannten Patienten würden somit von einer zugelassenen, wirksamen, systemischen Behandlung profitieren.

Bisherige Ansätze nicht ausreichend für eine patientenindividuell optimale Behandlung fortschreitender Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern

In der EU (einschließlich Deutschland) waren vor der Zulassung von Nirogacestat keine zugelassenen Therapien zur Behandlung von Desmoidtumoren verfügbar. Patienten mit fortschreitender Erkrankung werden patientenindividuell auf Basis der Tumorlokalisation und Symptomatik behandelt, wobei insbesondere Off-Label genutzte systemische Therapien eingesetzt wurden.

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 bestand ein ungedeckter Bedarf an wirksamen, zielgerichteten und verträglichen Therapien für Patienten mit Desmoidtumoren.

Deckung der spezifischen Versorgungslücke einer sehr seltenen Erkrankung durch Nirogacestat

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 ihres im Vergleich zu den erheblichen Vorteilen akzeptablen Sicherheitsprofils in Zukunft die Therapie der ersten Wahl darstellen könnte [9; 61]. Nirogacestat ist die erste zugelassene, systemische, zielgerichtete und wirksame Therapie für fortschreitende Desmoidtumoren und die einzige evidenzbasiert Behandlungsoption, die die Behandlungsziele der Patienten erfüllt – mit deutlichen Vorteilen bei PFS, ORR, Schmerzen, Funktionsfähigkeit und Lebensqualität. Nirogacestat schließt damit eine bedeutende Versorgungslücke.

Nirogacestat ist auch die einzige Therapieoption, die nachweislich das Tumorwachstum signifikant reduziert, wie die Studienergebnisse zur „Veränderung des Tumorvolumens“ 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 (siehe Module 4.1). Darüber hinaus weist Nirogacestat ein adäquates Sicherheitsprofil auf [61; 89]. 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Nirgacestat ist zugelassen als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern [1].

Die Herleitung der Zielpopulation in Deutschland erfolgte in mehreren Schritten, welche im Folgenden dargestellt werden.

Identifikation relevanter Publikationen in der Indikation

Da in der oben genannten Indikation belastbare Daten zur Prävalenz in der EU limitiert sind, wurden zunächst Studien identifiziert, die die Inzidenz für Desmoidtumoren retrospektiv anhand europäischer Pathologie- bzw. Registerdaten herleiten (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Identifizierte Studien zur Inzidenz von Desmoidtumoren in Europa

Autor (Jahr)	Land / Region	Bezugsquelle	Bezugszeitraum	Anzahl der Patienten in der Erhebung	Inzidenz Untergrenze pro 100.000	Inzidenz Obergrenze pro 100.000
Nieuwenhuis <i>et al.</i> (2011) [36]	Niederlande	PALGA-Register	1999-2009	519	0,34	NA
van Broekhoven <i>et al.</i> (2015) [31]	Niederlande	Dutch Pathology Registry	1993-2013	1.134	0,536	NA
Penel <i>et al.</i> (2016) [13]	Frankreich	Nationale Datenbank (rreps.org), basierend auf zwei Expertennetzwerken für pathologische und klinische Diagnostik und das Management von Weichgewebstumoren	2010-2013	861	0,3	0,4
Pinieux <i>et al.</i> (2021) [90]	Frankreich	Netzwerk der Sarkom-Referenzzentren	2013-2016	1.340	0,5072	NA
Destatis (2023) [91]	Deutschland	Diagnosen der Krankenhauspatienten (ICD-10: D48.1 ¹)	2022	2.092	NA	NA
Orphanet (2024) [92]	Europa	Systematische Literaturrecherche	2024	NA	0,3	NA

Autor (Jahr)	Land / Region	Bezugsquelle	Bezugszeitraum	Anzahl der Patienten in der Erhebung	Inzidenz Untergrenze pro 100.000	Inzidenz Obergrenze pro 100.000
Mercier <i>et al.</i> (2024) [93]	International	DTRF Natural History Study	2017-2023	383	NA	NA
1: Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens an sonstigen und nicht näher bezeichneten Lokalisationen						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Herleitung des Anteils der fortschreitenden Erkrankung sowie der erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Die Definition der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation stützt sich zudem auf spezifische demografische und klinische Merkmale. Neben dem Anteil der erwachsenen Patienten, muss der Anteil progressiver Verläufe sowie der Anteil, der durch systemische Therapie zu behandelnden Patienten identifiziert werden.

Desmoidtumoren werden teilweise unter dem ICD-10-Code D48.1 erfasst, der jedoch nicht spezifisch für diese Tumoren ist und auch andere onkologische Erkrankungen umfasst. Daher ist der ICD-10-Code nicht geeignet, um die Prävalenz genau abzuleiten. Aus dem statistischen Bericht „Diagnosen der Krankenhauspatienten“ des Statistischen Bundesamts lässt sich jedoch der Anteil erwachsener Patienten ableiten, der in der Gruppe der Erkrankungen, die Desmoidtumoren abdecken, als Annäherung für den Anteil erwachsener Patienten mit Desmoidtumoren verwendet werden kann [94]. Insgesamt beträgt dieser Anteil 92,35 %, der in den folgenden Berechnungen zum Ausschluss pädiatrischer Patienten herangezogen wurde.

Basierend auf einer Analyse von Mercier *et al.* (2024) kann außerdem der Anteil progressiver Tumoren, die für eine systemische Therapie infrage kommen, abgeleitet werden [93]. Die deskriptive Analyse basiert auf der globalen, umfragebasierten Natural History Study der Desmoid Tumor Research Foundation (DTRF) und umfasst Daten, die von September 2017 bis August 2023 erhoben wurden. Nach der Diagnose erhielten 76 % der Patienten eine systemische Therapie. Unabhängig davon, ob sie zuvor behandelt wurden oder nicht, berichteten die Patienten über fortgesetztes Tumorwachstum. Aus der Gesamtzahl der progredienten Patienten ergibt sich somit ein Anteil von 46,96 % mit progressiver Erkrankung.

Herleitung einer 5-Jahres-Prävalenz anhand der identifizierten Inzidenzdaten

Laut der Definition des Deutschen Krebsregisters bezieht sich die 5-Jahres-Prävalenz auf die Anzahl der Personen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt leben und in den fünf Jahren zuvor neu an Krebs oder einer spezifischen Krebsart erkrankt sind [95]. Für Erkrankungen mit langsamer Progression, wie beispielsweise Desmoidtumoren, erweist sich diese Darstellung der Prävalenz als besonders geeignet, da diese Erkrankungen über einen längeren Zeitraum bestehen und die betroffenen Patienten in der Regel eine hohe Überlebensrate aufweisen.

Infolgedessen reflektiert die 5-Jahres-Prävalenz die tatsächliche Krankheitslast in der Bevölkerung präziser als kurzfristigere Prävalenzschätzungen. Die Anwendung der Inzidenzrate als Basis für die Berechnung der Prävalenz wurde bereits in IQWiG-Bewertungen anderer onkologischer Verfahren anerkannt [96].

Die Überlebensrate bei Desmoidtumoren wird als hoch eingeschätzt. Anneberg *et al.* publizierten 2022 eine 5-Jahres-Mortalität von 4 % auf Basis dänischer Gesundheitsregister. Aufgrund der limitierten Prävalenzdaten und niedrigen Mortalitätsrate, wird im vorliegenden Dossier eine 5-Jahres-Prävalenz hergeleitet, um die Zahl lebender Patienten in der Indikation zum gegenwärtigen Zeitpunkt einzuschätzen [97]. Dieses Vorgehen wird von internationalen Leitlinien für Desmoidtumoren gestützt, welche eine engmaschige Beobachtung bis zu 5 Jahre nach Diagnose empfehlen [98].

Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet die Zahl der zu einem gegebenen Stichtag lebenden Patienten, die innerhalb der fünf vorhergehenden Jahre neu an Desmoidtumoren erkrankt sind. Für die Berechnung wurde die Anzahl der Neuerkrankungen in Deutschland über die letzten fünf Jahre ermittelt und anschließend um die Zahl der an der Erkrankung verstorbenen Patienten bereinigt.

Tabelle 3-3: Herleitung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Nirogacestat

Schritte der Herleitung	Anzahl (n)	Anteil (%)	Unter-grenze ²	Ober-grenze ³
Inzidenz von Desmoidtumoren (pro 100.000 Einwohner) auf Basis der identifizierten europäischen Literatur	-	-	0,30	0,54
Herleitung der 5-Jahres-Prävalenz				
Bevölkerung in Deutschland gesamt [91; 99]				
2024	84.620.800	-	-	-
2023	84.475.500	-	-	-
2022	84.358.845	-	-	-
2021	83.237.124	-	-	-
2020	83.155.031	-	-	-
Anzahl der Patienten in Deutschland mit Desmoidtumoren (5-Jahres-Prävalenz)	-	-	1.260	2.251
Prävalenz von Desmoidtumoren in Deutschland (5-Jahres-Prävalenz)	-	-	1,49	2,66
Einschränkung auf die Zielpopulation				
Erwachsene Desmoidtumoren-Patienten in Deutschland [94]	1.932	92,35	1.164	2.079

Schritte der Herleitung	Anzahl (n)	Anteil (%)	Unter-grenze ²	Ober-grenze ³
Lebende Desmoidtumoren-Patienten in Deutschland [97]	-	96,00	1.118	1.996
Progression nach vorheriger Behandlung und ohne vorherige Behandlung [93]	-	46,96	525	938
Patienten, die eine systemische Behandlung erfordern [93]	-	76,00	399	713
Anzahl der Patienten in der Zielpopulation			399	713
Prävalenz Zielpopulation			0,47	0,84
GKV-Versicherte gesamt (2023) [100]	74.489.400	88,03	-	-
Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation¹	-	-	352	628

1: Patientenzahlen sind auf die nächste volle Zahl aufgerundet.
 2: Als Untergrenze wurde die niedrigste identifizierte Inzidenzrate aus den relevanten Publikationen verwendet.
 3: Als Obergrenze wurde die höchste identifizierte Inzidenzrate aus den relevanten Publikationen verwendet.
 Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Nirogacestat (Ogsiveo®)	399 - 713 pro Jahr	352 - 628 pro Jahr

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsbereich ein.

Die Basis für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation bildete die unter Abschnitt 3.2.3 ermittelte 5-Jahres-Prävalenz gemäß dem Anwendungsbereich von Nirogacestat. Die Herleitung dieser ist in Tabelle 3-3 dargestellt. Auf Basis der Gesamtpopulation der Erwachsenen in Deutschland zeigen sich somit 399 - 713 Fälle für das Bezugsjahr 2024 (siehe Tabelle 3-4).

Im Jahr 2024 lebten laut der Vorausberechnung des statistischen Bundesamts 84.620.800 Personen in Deutschland [91]. Laut GKV-Jahresdurchschnitt waren im selben Jahr 74.489.400 Personen und somit ein Anteil von 88,03 % gesetzlich krankenversichert [100]. Dementsprechend liegt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Nirogacestat für das Bezugsjahr 2024 bei 352 – 628 Patienten (siehe Tabelle 3-4).

Da es sich um das erste Verfahren zur Nutzenbewertung in diesem speziellen Anwendungsbereich handelt, ist eine Vergleichsanalyse der Patientenzahlen im Vergleich zu früheren Beschlüssen nicht möglich. Laut der Bewertung der Expertengruppe Off-Label zum Wirkstoff Sorafenib sind die oben aufgeführten, populationsbasierten Analysen aus Frankreich als Referenz für Deutschland geeignet [88].

Die Berechnungen unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen sind der beigefügten Excel-Tabelle zu entnehmen [101].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

In der vorliegenden Indikation ist davon auszugehen, dass die Inzidenz auch innerhalb der kommenden 5 Jahre stabil bleibt. In den kommenden 5 Jahren ist weiterhin nicht von einer

größeren Veränderung bezüglich der Bevölkerungsgröße in der bewertungsrelevanten Altersgruppe auszugehen, somit wird die Größe der Zielpopulation vorerst voraussichtlich auf einem vergleichbaren Niveau bleiben (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Entwicklung der Anzahl Patienten mit Desmoidtumoren in Deutschland in den nächsten 5 Jahren

Jahr	2026	2027	2028	2029	2030
Bevölkerung in Deutschland [91]	84.877.900	84.977.400	85.055.900	85.113.900	85.151.700
Anteil GKV-Versicherte (%) [100]	88,03	88,03	88,03	88,03	88,03
Prävalenz Untergrenze 5-Jahres-Prävalenz (pro 100 000 Einwohner) ¹	0,47	0,47	0,47	0,47	0,47
Prävalenz Obergrenze 5-Jahres-Prävalenz (pro 100 000 Einwohner) ²	0,84	0,84	0,84	0,84	0,84
GKV-Versicherte mit Desmoidtumoren Untergrenze	353	353	354	354	354
GKV-Versicherte mit Desmoidtumoren Obergrenze	630	631	631	632	632
Die Prognose wurde auf Basis der Bevölkerungsentwicklung bei Annahme einer stabilen Prävalenz- und Inzidenzrate berechnet.					
1: Als Untergrenze wurde die Prävalenz herangezogen, die auf der Basis der Patienten in der Zielpopulation berechnet wurde. Diese ergibt sich aus der 5-Jahres-Prävalenz unter Verwendung der niedrigsten identifizierten Inzidenzrate.					
2: Als Obergrenze wurde die Prävalenz herangezogen, die auf der Basis der Patienten in der Zielpopulation berechnet wurde. Diese ergibt sich aus der 5-Jahres-Prävalenz unter Verwendung der höchsten identifizierten Inzidenzrate.					
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsbereichs, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Nirogacestat (Ogsiveo®)	Erwachsene Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern	Erheblich	352 - 628 pro Jahr

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Herleitung siehe Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4), da alle Patienten der Zielpopulation von einer Behandlung mit Nirogacestat profitieren.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Im Rahmen der orientierenden Literaturrecherche wurden verschiedene Publikationen berücksichtigt, die den Krankheitsverlauf beschreiben und Daten zur Inzidenz der Erkrankung liefern. Es konnten jedoch keine Informationen zur Prävalenz identifiziert werden. Die berücksichtigten Referenzen sind in Abschnitt 3.2.3 aufgeführt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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, & II 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. Gounder, M. M., Maddux, L., Paty, J. & Atkinson, T. M. 2020. Prospective development of a patient-reported outcomes instrument for desmoid tumors or aggressive fibromatosis. *Cancer*, 126, 531–9.
4. Kasper, B., Baumgarten, C., Garcia, J., Bonvalot, S., Haas, R., Haller, F., Hohenberger, P., Penel, N., Messiou, C. & van Der Graaf, W. 2017. An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European consensus initiative between sarcoma PAtients EuroNet (SPAEN) and European organization for research and treatment of cancer (EORTC)/Soft tissue and bone sarcoma group (STBSG). *Annals of Oncology*, 28, 2399–408.
5. Constantinidou, A., Scurr, M., Judson, I. & Litchman, C. 2012. Clinical presentation of desmoid tumors. *Desmoid tumors*, 5–16.
6. Schut, A.-R. W., Lidington, E., Timbergen, M. J., Younger, E., van der Graaf, W. T., van Houdt, W. J., Bonenkamp, J. J., Jones, R. L., Grünhagen, D. J. & Sleijfer, S. 2022. Development of a disease-specific health-related quality of life questionnaire (DTF-QoL) for patients with desmoid-type fibromatosis. *Cancers*, 14, 709.
7. 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.
8. Cuomo, P., Scoccianti, G., Schiavo, A., Tortolini, V., Wigley, C., Muratori, F., Matera, D., Kukushkina, M., Funovics, P. T. & Lingitz, M.-T. 2021. Extra-abdominal desmoid tumor fibromatosis: a multicenter EMSOS study. *BMC cancer*, 21, 1–8.

9. Kasper, B., Baldini, E. H., Bonvalot, S., Callegaro, D., Cardona, K., Colombo, C., Corradini, N., Crago, A. M., Dei Tos, A. P. & Dileo, P. 2024. Current Management of Desmoid Tumors: A Review. *JAMA oncology*.
10. 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.
11. Skubitz, K. M. Biology and treatment of aggressive fibromatosis or desmoid tumor. *Mayo Clinic Proceedings*, 2017. Elsevier, 947–64.
12. Carothers, A. M., Rizvi, H., Hasson, R. M., Heit, Y. I., Davids, J. S., Bertagnolli, M. M. & Cho, N. L. 2012. Mesenchymal stromal cell mutations and wound healing contribute to the etiology of desmoid tumors. *Cancer research*, 72, 346–55.
13. Penel, N., Coindre, J.-M., Bonvalot, S., Italiano, A., Neuville, A., Le Cesne, A., Terrier, P., Ray-Coquard, I., Ranchere-Vince, D. & Robin, Y.-M. 2016. Management of desmoid tumours: a nationwide survey of labelled reference centre networks in France. *European journal of cancer*, 58, 90–6.
14. Desmoid Tumor Working Group (DTWG) 2018. The Management of Desmoid Tumors: A joint global evidence-based consensus guideline approach for adult and pediatric patients.
15. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF) 2022. S3-Leitlinie Adulte Weichgewebsarkome, Langversion 1.1.
16. European Society for Medical Oncology (ESMO) 2021. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMOeEURACANeGENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
17. Federman, N. 2022. Molecular pathogenesis of desmoid tumor and the role of γ -secretase inhibition. *NPJ precision oncology*, 6, 62.
18. Tejpar, S., Nollet, F., Li, C., Wunder, J. S., Michils, G., Dal Cin, P., Van Cutsem, E., Bapat, B., Van Roy, F. & Cassiman, J. J. 1999. Predominance of beta-catenin mutations and beta-catenin dysregulation in sporadic aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *Oncogene*, 18, 6615–20.
19. Huss, S., Nehles, J., Binot, E., Wardelmann, E., Mittler, J., Kleine, M. A., Künstlinger, H., Hartmann, W., Hohenberger, P. & Merkelbach-Bruse, S. 2013. β -Catenin (CTNNB1) mutations and clinicopathological features of mesenteric desmoid-type fibromatosis. *Histopathology*, 62, 294–304.
20. Le Guellec, S., Soubeyran, I., Rochaix, P., Filleron, T., Neuville, A., Hostein, I. & Coindre, J.-M. 2012. CTNNB1 mutation analysis is a useful tool for the diagnosis of desmoid tumors: a study of 260 desmoid tumors and 191 potential morphologic mimics. *Modern Pathology*, 25, 1551–8.

21. Bishop, A. J., Landry, J. P., Roland, C. L., Ratan, R., Feig, B. W., Moon, B. S., Zarzour, M. A., Wang, W. L., Lazar, A. J., Lewis, V. O., Torres, K. E. & Guadagnolo, B. A. 2020. Certain risk factors for patients with desmoid tumors warrant reconsideration of local therapy strategies. *Cancer*, 126, 3265–73.
22. Easter, D. W. & Halasz, N. A. 1989. Recent trends in the management of desmoid tumors. Summary of 19 cases and review of the literature. *Ann Surg*, 210, 765–9.
23. Fernandez, M. M., Bell, T., Tumminello, B., Khan, S., Zhou, S. & Oton, A. B. 2023. Disease and economic burden of surgery in desmoid tumors: a review. *Expert review of pharmacoconomics & outcomes research*, 23, 607–18.
24. Jones, I., Jagelman, D., Fazio, V., Lavery, I., Weakley, F. & McGANNON, E. 1986. Desmoid tumors in familial polyposis coli. *Annals of surgery*, 204, 94.
25. Merchant, N. B., Lewis, J. J., Woodruff, J. M., Leung, D. H. & Brennan, M. F. 1999. Extremity and trunk desmoid tumors: a multifactorial analysis of outcome. *Cancer*, 86, 2045–52.
26. Nuyttens, J. J., Rust, P. F., Thomas Jr, C. R. & Turrisi III, A. T. 2000. Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors: a comparative review of 22 articles. *Cancer*, 88, 1517–23.
27. Rodriguez-Bigas, M. A., Mahoney, M. C., Karakousis, C. P. & Petrelli, N. J. 1994. Desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer*, 74, 1270–4.
28. Sørensen, A., Keller, J., Nielsen, O. S. & Jensen, O. M. 2002. Treatment of aggressive fibromatosis: a retrospective study of 72 patients followed for 1-27 years. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 73, 213–9.
29. De Camargo, V. P., Keohan, M. L., D'Adamo, D. R., Antonescu, C. R., Brennan, M. F., Singer, S., Ahn, L. S. & Maki, R. G. 2010. Clinical outcomes of systemic therapy for patients with deep fibromatosis (desmoid tumor). *Cancer*, 116, 2258–65.
30. Kotiligam, D., Lazar, A., Pollock, R. & Lev, D. 2008. Desmoid tumor: a disease opportune for molecular insights. *Histology and histopathology*.
31. van Broekhoven, D. L., Grünhagen, D. J., den Bakker, M. A., van Dalen, T. & Verhoef, C. 2015. Time trends in the incidence and treatment of extra-abdominal and abdominal aggressive fibromatosis: a population-based study. *Annals of surgical oncology*, 22, 2817–23.
32. Kasper, B., Ströbel, P. & Hohenberger, P. 2011. Desmoid tumors: clinical features and treatment options for advanced disease. *The oncologist*, 16, 682–93.
33. Rausa, E., Duroni, V., Ferrari, D., Signoroni, S., Ciniselli, C. M., Lauricella, S., Brignola, C., Ricci, M. T., Gronchi, A., Verderio, P. & Vitellaro, M. 2025. Risk factors and protective measures for desmoid tumours in familial adenomatous polyposis: retrospective cohort study. *BJS open*, 9.

34. Rosa, F., Martinetti, C., Piscopo, F., Buccicardi, D., Schettini, D., Neumaier, C. E., Gandolfo, N., Grazioli, L. & Gastaldo, A. 2020. Multimodality imaging features of desmoid tumors: a head-to-toe spectrum. *Insights into imaging*, 11, 103.
35. De Marchis, M. L., Tonelli, F., Quaresmini, D., Lovero, D., Della-Morte, D., Silvestris, F., Guadagni, F. & Palmirotta, R. 2017. Desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. *Anticancer Research*, 37, 3357–66.
36. Nieuwenhuis, M. H., Casparie, M., Mathus-Vliegen, L. M., Dekkers, O. M., Hogendoorn, P. C. & Vasen, H. F. 2011. A nation-wide study comparing sporadic and familial adenomatous polyposis-related desmoid-type fibromatoses. *International journal of cancer*, 129, 256–61.
37. Gurbuz, A., Giardiello, F., Petersen, G., Krush, A. J., Offerhaus, G., Booker, S., Kerr, M. & Hamilton, S. 1994. Desmoid tumours in familial adenomatous polyposis. *Gut*, 35, 377–81.
38. Peng, P. D., Hyder, O., Mavros, M. N., Turley, R., Groeschl, R., Firoozmand, A., Lidsky, M., Herman, J. M., Choti, M. & Ahuja, N. 2012. Management and recurrence patterns of desmoids tumors: a multi-institutional analysis of 211 patients. *Annals of surgical oncology*, 19, 4036–42.
39. Seinen, J. M., Niebling, M. G., Bastiaannet, E., Pras, B. & Hoekstra, H. J. 2018. Four different treatment strategies in aggressive fibromatosis: a systematic review. *Clinical and translational radiation oncology*, 12, 1–7.
40. Lewis, J. J., Boland, P. J., Leung, D. H., Woodruff, J. M. & Brennan, M. F. 1999. The enigma of desmoid tumors. *Annals of surgery*, 229, 866.
41. Smith, A., Lewis, J., Merchant, N., Leung, D. H., Woodruff, J. & Brennan, M. 2000. Surgical management of intra-abdominal desmoid tumours. *Journal of British Surgery*, 87, 608–13.
42. Mizuno, M., Kawaguchi, Y., Kawanishi, A., Kawashima, Y., Maruno, A., Ogawa, M., Tomioku, M., Furukawa, D., Nabeshima, K. & Nakamura, K. 2017. An intra-abdominal desmoid tumor, embedded in the pancreas, preoperatively diagnosed as an extragastric growing gastrointestinal stromal tumor. *Case reports in oncology*, 10, 301–7.
43. Reitamo, J. J., Häyry, P., Nykyri, E. & Saxen, E. 1982. The desmoid tumor. I: incidence, sex-, age-and anatomical distribution in the finnish population. *American journal of clinical pathology*, 77, 665–73.
44. De Bree, E., Keus, R., Melissas, J., Tsiftsis, D. & Van Coevorden, F. 2009. Desmoid tumors: need for an individualized approach. *Expert review of anticancer therapy*, 9, 525–35.
45. Clark, S., Neale, K., Landgrebe, J. & Phillips, R. 1999. Desmoid tumours complicating familial adenomatous polyposis. *Journal of British Surgery*, 86, 1185–9.

46. Shinagare, A. B., Ramaiya, N. H., Jagannathan, J. P., Krajewski, K. M., Giardino, A. A., Butrynski, J. E. & Raut, C. P. 2011. A to Z of desmoid tumors. *American Journal of Roentgenology*, 197, W1008–W14.
47. Fallen, T., Wilson, M., Morlan, B. & Lindor, N. M. 2006. Desmoid tumors—a characterization of patients seen at Mayo Clinic 1976–1999. *Familial Cancer*, 5, 191–4.
48. Koskenvuo, L., Ristimäki, A. & Lepistö, A. 2017. Comparison of sporadic and FAP-associated desmoid-type fibromatoses. *Journal of Surgical Oncology*, 116, 716–21.
49. Sanchez-Mete, L., Ferraresi, V., Caterino, M., Martayan, A., Terrenato, I., Mannisi, E. & Stigliano, V. 2020. Desmoid tumors characteristics, clinical management, active surveillance, and description of our FAP case series. *Journal of Clinical Medicine*, 9, 4012.
50. Saito, Y., Hinoh, T., Ueno, H., Kobayashi, H., Konishi, T., Ishida, F., Yamaguchi, T., Inoue, Y., Kanemitsu, Y. & Tomita, N. 2016. Risk factors for the development of desmoid tumor after colectomy in patients with familial adenomatous polyposis: multicenter retrospective cohort study in Japan. *Annals of surgical oncology*, 23, 559–65.
51. Devata, S. & Chugh, R. 2013. Desmoid tumors: a comprehensive review of the evolving biology, unpredictable behavior, and myriad of management options. *Hematology/Oncology Clinics*, 27, 989–1005.
52. Escobar, C., Munker, R., Thomas, J., Li, B. & Burton, G. 2012. Update on desmoid tumors. *Annals of Oncology*, 23, 562–9.
53. Latchford, A., Sturt, N., Neale, K., Rogers, P. & Phillips, R. 2006. A 10-year review of surgery for desmoid disease associated with familial adenomatous polyposis. *Journal of British Surgery*, 93, 1258–64.
54. Khorsand, J. & Karakousis, C. P. 1985. Desmoid tumors and their management. *The American journal of surgery*, 149, 215–8.
55. Weiss, A. J. & Lackman, R. D. 1989. Low-dose chemotherapy of desmoid tumors. *Cancer*, 64, 1192–4.
56. Torres, B. S., Brown, H. G., Nuñez, J., Abongwa, C., Hajjar, F. M., Sawh-Martinez, R. F. & Lopez, J. 2024. Pediatric Desmoid Tumor of the Head and Neck: A Systematic Review and Modified Framework for Management by Age Group. *Plastic and reconstructive surgery. Global open*, 12, e6122.
57. Spiegel, D. A., Dormans, J. P., Meyer, J. S., Himelstein, B., Mathur, S., Asada, N. & Womer, R. B. 1999. Aggressive fibromatosis from infancy to adolescence. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 19, 776.

58. Greenberg, D., McIntyre, H., Ramsaroop, R., Arthur, J. & Harman, J. 2002. Aggressive fibromatosis of the breast: a case report and literature review. *The Breast Journal*, 8, 55–7.
59. Clark, S. & Phillips, R. 1996. Desmoids in familial adenomatous polyposis. *British journal of surgery*, 83, 1494–504.
60. Robinson, W. A., McMillan, C., Kendall, A. & Pearlman, N. 2012. Desmoid tumors in pregnant and postpartum women. *Cancers*, 4, 184–92.
61. Kasper, B. 2023. Therapie von Desmoidtumoren: Zeitpunkt und Behandlungsansätze. *Die Onkologie*, 29, 127–32.
62. Ophir, G., Sivan, S., Hana, S., Guy, R., Nathan, G., Naomi, F. I., Joseph, K., Ido, W., Ofer, M., Yael, G., Zohar, L., Alona, Z. & Revital, K. 2021. Abdominal Desmoid: Course, Severe Outcomes, and Unique Genetic Background in a Large Local Series. *Cancers*, 13.
63. Hosalkar, H. S., Fox, E. J., Delaney, T., Torbert, J. T., Ogilvie, C. M. & Lackman, R. D. 2006. Desmoid tumors and current status of management. *Orthopedic Clinics*, 37, 53–63.
64. Rigaux, P., Lefebvre-Kuntz, D. & Penel, N. 2015. Pain burden in desmoid tumor patients: a survey of the French Advocacy Group SOS Desmoid. *Bulletin du Cancer*, 102, 213–6.
65. Paty, J., Maddux, L. & Gounder, M. M. 2017. Prospective development of a patient reported outcomes (PRO) tool in desmoid tumors: A novel clinical trial endpoint. American Society of Clinical Oncology.
66. Esplen, M. J., Berk, T., Butler, K., Gallinger, S., Cohen, Z. & Trinkaus, M. 2004. Quality of life in adults diagnosed with familial adenomatous polyposis and desmoid tumor. *Diseases of the colon & rectum*, 47, 687–96.
67. Mercier, K. H., Lucas, A; Bell, T; Tumminello, B; Zhou, S 2024. Impact of Desmoid Tumors on Patients' Quality of Life Desmoid Tumor Research Foundation Natural History Study.
68. Ingle, K. M., Klein, R., Theobalds, N., Burtenshaw, S., Abdul Razak, A. R., Chen, B., Xu, W., Gladdy, R., Li, M. & Gupta, A. A. 2020. High prevalence of persistent emotional distress in desmoid tumor. *Psycho-Oncology*, 29, 311–20.
69. Schmitz, J. J., Schmit, G. D., Atwell, T. D., Callstrom, M. R., Kurup, A. N., Weisbrod, A. J. & Morris, J. M. 2016. Percutaneous cryoablation of extraabdominal desmoid tumors: a 10-year experience. *American Journal of Roentgenology*, 207, 190–5.
70. Redifer Tremblay, K., Lea, W. B., Neilson, J. C., King, D. M. & Tutton, S. M. 2019. Percutaneous cryoablation for the treatment of extra-abdominal desmoid tumors. *Journal of surgical oncology*, 120, 366–75.

71. Havez, M., Lippa, N., Al-Ammari, S., Kind, M., Stoeckle, E., Italiano, A., Gangi, A., Hauger, O. & Cornelis, F. 2014. Percutaneous image-guided cryoablation in inoperable extra-abdominal desmoid tumors: a study of tolerability and efficacy. *Cardiovascular and interventional radiology*, 37, 1500–6.
72. Kujak, J. L., Liu, P. T., Johnson, G. B. & Callstrom, M. R. 2010. Early experience with percutaneous cryoablation of extra-abdominal desmoid tumors. *Skeletal radiology*, 39, 175–82.
73. 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 Oncol*, 10, 1121–8.
74. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI (Off-Label-Use) – Sorafenib zur Behandlung von Desmoidtumoren / Fibromatosen vom Desmoidtyp.
75. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2019. Weichgewebssarkome (maligne Weichgewebstumoren) des Erwachsenen.
76. Bonvalot, S., Desai, A., Coppola, S., Le Péchoux, C., Terrier, P., Domont, J. & Le Cesne, A. 2012. The treatment of desmoid tumors: a stepwise clinical approach. *Annals of Oncology*, 23, x158–x66.
77. Nishida, Y., Tsukushi, S., Shido, Y., Urakawa, H., Arai, E. & Ishiguro, N. 2012. Transition of treatment for patients with extra-abdominal desmoid tumors: Nagoya University modality. *Cancers*, 4, 88–99.
78. Crago, A. M., Denton, B., Salas, S., Dufresne, A., Mezhir, J. J., Hameed, M., Gonen, M., Singer, S. & Brennan, M. F. 2013. A prognostic nomogram for prediction of recurrence in desmoid fibromatosis. *Annals of surgery*, 258, 347–53.
79. Wang, K. & Tepper, J. E. 2021. Radiation therapy-associated toxicity: Etiology, management, and prevention. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71, 437–54.
80. Ray, M. E. & Lawrence, T. S. 2006. Radiation therapy for aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *Journal of clinical oncology*, 24, 3714–5.
81. Garbay, D., Le Cesne, A., Penel, N., Chevreau, C., Marec-Berard, P., Blay, J.-Y., Debled, M., Isambert, N., Thyss, A. & Bompas, E. 2012. Chemotherapy in patients with desmoid tumors: a study from the French Sarcoma Group (FSG). *Annals of Oncology*, 23, 182–6.

82. Azzarelli, A., Gronchi, A., Bertulli, R., Tesoro Tess, J. D., Baratti, D., Pennacchioli, E., Dileo, P., Rasponi, A., Ferrari, A. & Pilotti, S. 2001. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 92, 1259–64.
83. Fortunati, D., Kaplan, J., Martí, J. L., Ponzone, A., Innocenti, S., Fiscina, S., Cacciavillano, W., Zubizarreta, P. & Rose, A. 2020. Desmoid-type fibromatosis in children. Clinical features, treatment response, and long-term follow-up. *MEDICINA (Buenos Aires)*, 80.
84. Skapek, S. X., Ferguson, W. S., Granowetter, L., Devidas, M., Perez-Atayde, A. R., Dehner, L. P., Hoffer, F. A., Speights, R., Gebhardt, M. C. & Dahl, G. V. 2007. Vinblastine and methotrexate for desmoid fibromatosis in children: results of a Pediatric Oncology Group Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 501–6.
85. Janinis, J., Patriki, M., Vini, L., Aravantinos, G. & Whelan, J. 2003. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. *Annals of Oncology*, 14, 181–90.
86. Toulmonde, M., Pulido, M., Ray-Coquard, I., André, T., Isambert, N., Chevreau, C., Penel, N., Bompas, E., Saâda, E. & Bertucci, F. 2019. Pazopanib or methotrexate–vinblastine combination chemotherapy in adult patients with progressive desmoid tumours (DESMOPAZ): a non-comparative, randomised, open-label, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 20, 1263–72.
87. Gounder, M. M., Mahoney, M. R., Van Tine, B. A., Ravi, V., Attia, S., Deshpande, H. A., Gupta, A. A., Milhem, M. M., Conry, R. M. & Movva, S. 2018. Phase III, randomized, double blind, placebo-controlled trial of sorafenib in desmoid tumors (Alliance A091105). American Society of Clinical Oncology.
88. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2023. Bewertung der Expertengruppe Off-Label nach § 35c Abs. 1 SGB V zur Anwendung von „Sorafenib zur Behandlung von Desmoidtumoren/Fibromatosen vom Desmoidtyp“.
89. Messersmith, W. A., Shapiro, G. I., Cleary, J. M., Jimeno, A., Dasari, A., Huang, B., Shaik, M. N., Cesari, R., Zheng, X. & Reynolds, J. M. 2015. A Phase I, dose-finding study in patients with advanced solid malignancies of the oral γ -secretase inhibitor PF-03084014. *Clinical Cancer Research*, 21, 60–7.
90. De Pinieux, G., Karanian, M., Le Loarer, F., Le Guellec, S., Chabaud, S., Terrier, P., Bouvier, C., Batistella, M., Neuville, A. & Robin, Y.-M. 2021. Nationwide incidence of sarcomas and connective tissue tumors of intermediate malignancy over four years using an expert pathology review network. *PloS one*, 16, e0246958.
91. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2025. 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderungssaldo (G2L2W2).

92. Orphanet 2024. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data.
93. Mercier, K. A. H., L.; Lucas A.; Bell, T.; Oton, A. B.; Zhou, S. 2024. Treatment landscape for desmoid tumors: Desmoid Tumor Research Foundation Natural History Study.
94. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2023. Statistischer Bericht - Diagnosen der Krankenhauspatienten - 2022. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/statistischer-bericht-diagnosedaten-5231301227015.html>.
95. Robert Koch Institut (RKI) 2019. Prävalenzschätzung. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Praevalenzsschaetzung/praevalenzschaetzung_node.html.
96. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023. Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.
97. Anneberg, M., Svane, H. M., Fryzek, J., Nicholson, G., White, J. B., Edris, B., Smith, L. M., Hooda, N., Petersen, M. M. & Baad-Hansen, T. 2022. The epidemiology of desmoid tumors in Denmark. *Cancer Epidemiology*, 77, 102114.
98. Grignol, V. P., Pollock, R. & Howard, J. H. 2016. Management of desmoids. *Surgical Clinics*, 96, 1015–30.
99. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2025. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag; Code: 12411-0001; Verfügbarer Zeitraum: 31.12.1950 - 31.12.2023.
100. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2025. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2024.
101. SpringWorks Therapeutics Ireland Limited 2025. Excel-Tabelle zur Herleitung der Patientenzahlen

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nirogacestat	Behandlung erwachsener Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern	kontinuierlich, 150 mg zweimal täglich ^a	365	1	365
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i>					

^a Gemäß Fachinformation wird Nirogacestat kontinuierlich eingenommen. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt zweimal täglich 150 mg.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Da es sich bei Nirogacestat um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, ist der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V belegt. Per Definition basiert die Bewertung eines Arzneimittels mit einem Orphan Drug-Status auf der Zulassungsstudie, was die Bestimmung einer zVT nicht zwingend erfordert. Daher werden im Folgenden ausschließlich Angaben zum bewertenden Arzneimittel getätigt.

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis zweimal täglich 150 mg [1].

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer).

Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nirogacestat	Behandlung erwachsener Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern	365	300 mg	109.500 mg

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der durchschnittliche Jahresverbrauch von Nirogacestat wurde auf Basis der Fachinformation berechnet. Laut Fachinformation von Nirogacestat beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis von Nirogacestat 150 mg oral zweimal täglich [1].

Der Jahresverbrauch von Nirogacestat pro Patient und Jahr bezogen auf die empfohlene Erhaltungsdosis (150 mg Nirogacestat zweimal täglich) und 365 Behandlungstagen pro Jahr berechnet sich folgendermaßen:

$$300 \text{ mg} \times 365 \text{ Tage} = 109.500 \text{ mg}$$

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die

Behandlungsdauer zweckmäßige(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Nirogacestat	21.213,56 € ^a 56 Filmtabletten (150 mg/Filmtablette)	20.003,57 € ^b

^a Apothekenabgabepreis
^b Apothekenrabatt nach § 130 SGB V [1,77 €] und Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers [1.208,22 €] nach § 130(a) SGB V.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße sowie der Apothekenabgabepreise basieren auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers. Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Nirogacestat mit 56 Filmtabellen beträgt 21.213,56 €.

Für die Berechnung der Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurde der Apothekenabgabepreis und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V zugrunde gelegt. Der gesetzliche Apothekenabschlag beträgt nach § 130 Abs. 1 SGB V für verschreibungspflichtige Präparate 1,77 €. Dazu wird der gesetzliche Herstellerabschlag von 7 % für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers auf den Herstellerabgabepreis nach § 130a Abs. 1 SGB V berechnet.

Nach Berücksichtigung dieser gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte betragen die Kosten für eine Packung Nirogacestat mit 56 Filmtabletten 20.003,57 €.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nirogacestat	Behandlung erwachsener Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß Fachinformation von Nirogacestat sind keine weiteren GKV-Leistungen notwendig [1].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-10 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Nirogacestat	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß Fachinformation von Nirogacestat sind keine weiteren GKV-Leistungen notwendig [1].

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-11 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nirogacestat	Behandlung erwachsener Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	-

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-13 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nirogacestat	Behandlung erwachsener Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern	260.760,82 €	-	-	260.760,82 €

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsbereichs, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambularem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie in den Abschnitten 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 beschrieben, kommen rechnerisch 352 – 628 erwachsene Patienten pro Jahr mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern, für eine Behandlung mit Ogsiveo® infrage. Die Anzahl der

Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in der jeweiligen Zielpopulation entspricht dabei der Anzahl aller Patienten in der Zielpopulation. Dies stellt jedoch ein theoretisches, maximales Patientenpotenzial in Deutschland dar.

Nirogacestat wird hauptsächlich im ambulanten Sektor eingesetzt, eine Unterteilung in den Verbrauch innerhalb der beiden Sektoren wird daher als nicht notwendig erachtet.

Im Folgenden wird qualitativ diskutiert, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsbereiches zu erwarten sind.

Kontraindikationen

Gemäß der aktuellen SmPC ist Ogsiveo® bei schwangeren Frauen und bei gebärfähigen Frauen, die keine hochwirksame Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert [1].

Therapieabbrüche

Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Ogsiveo® im Versorgungsalltag existieren nicht. Im Rahmen der doppelt verblindeten DeFi-Studie, führte Diarrhö bei 7 %, Makulo-papulärer Ausschlag bei 1 % und Hypophosphatämie bei 1 % zu einem Behandlungsabbruch. Anstiege der ALT- und AST-Werte führten ebenfalls zum Behandlungsabbruch bei 4 % bzw. 3 % der mit Nirogacestat behandelten Patienten [1].

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine fundierte Schätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und der damit verbundenen Änderung der beschriebenen Jahrestherapiekosten ist derzeit nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern

erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die im Abschnitt 3.3 gemachten Angaben wurden der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Nirogacestat (Stand: Oktober 2025) entnommen [1]. Die angegebenen Kosten für die Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nirogacestat wurden auf Basis der Angaben des Herstellers berechnet. Die angegebenen Kosten für die Therapie mit Nirogacestat wurden auf Basis der aktuellen Regelungen der Arzneimittelpreisverordnung und der gesetzlichen Rabattregelungen kalkuliert. Die Kosten werden in einer separaten Excel detailliert aufgeschlüsselt [2].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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, & II Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC).
2. SpringWorks Therapeutics Ireland Limited 2025. Excel-Tabelle zur Herleitung der Kosten.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Angaben hinsichtlich der Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung wurden der SmPC entnommen (Stand: Oktober 2025) [1].

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):

Tabelle 3-14: 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	

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Für über 65-jährige Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen. Klinische Daten über Patienten im Alter von über 65 Jahren sind begrenzt.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung nicht empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird die Verabreichung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung nicht empfohlen.

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird die Verabreichung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

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. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben 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.

Die Patienten sollten während der Einnahme von Ogsiveo auf den Verzehr von Grapefruit und Grapefruitsaft verzichten (siehe Abschnitt 4.5).

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)
- Gebärfähige Frauen, die keine hochwirksame Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diarrhö

Diarrhö wurde bei mit Nirogacestat behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, bei denen während der Behandlung mit Nirogacestat Diarrhö auftritt, sollten überwacht und mit Antidiarrhoika behandelt werden. Bei Diarrhö Grad 3, die trotz maximaler medizinischer Therapie ≥ 3 Tage anhält, sollte Nirogacestat ausgesetzt werden, bis die Diarrhö auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangszustand abgeklungen ist, dann sollte die Behandlung mit einer Dosis von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Dermatologische Reaktionen, einschließlich makulo-papulöser Ausschlag, Follikulitis und Hidradenitis, wurden bei mit Nirogacestat behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten während des gesamten Behandlungsverlaufs auf dermatologische Reaktionen überwacht und je nach klinischer Indikation behandelt werden. Bei dermatologischen Reaktionen Grad 3 sollte Nirogacestat ausgesetzt werden, bis die Reaktion auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangszustand abgeklungen ist, dann sollte die Behandlung mit einer Dosis von Dosierung 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Funktionsstörung der Eierstöcke

Funktionsstörungen der Eierstöcke wurden bei mit Nirogacestat behandelten gebärfähigen Patientinnen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei 75 % der in der DeFi-Studie mit Nirogacestat behandelten gebärfähigen Frauen wurden Funktionsstörungen der Eierstöcke berichtet; diese wurde aufgrund von anomalen Fortpflanzungshormonspiegeln oder peri-menopausalen Symptomen festgestellt. Es wurde berichtet, dass die Funktionsstörungen der Eierstöcke bei 79 % der gebärfähigen Frauen während der Behandlung abgeklungen waren. Nachbeobachtungsinformationen liegen mit Ausnahme von zwei für alle 27 Patientinnen vor. Es wurde berichtet, dass die Funktionsstörungen der Eierstöcke bei allen gebärfähigen Frauen, für die Daten vorliegen, abgeklungen waren (siehe Abschnitt 4.8). Die Wirkungen von

Niogacestat auf die menschliche Fertilität sind nicht bekannt. Auf Grundlage von Erkenntnissen aus tierexperimentellen Studien kann die weibliche Fertilität beeinträchtigt werden. Gebärfähige Frauen sollten vor Beginn der Behandlung mit Niogacestat über das Risiko von Funktionsstörungen der Eierstöcke aufgeklärt werden. Patientinnen sollten auf eine veränderte Regelmäßigkeit des Menstruationszyklus und auftretende Symptome von Östrogenmangel überwacht werden, darunter Hitzeanfälle, nächtliche Schweißausbrüche und vaginale Trockenheit.

Elektrolytanomalien

Elektrolytanomalien, einschließlich Hypophosphatämie und Hypokaliämie, wurden bei mit Niogacestat behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Der Phosphat- und Kaliumspiegel sollte regelmäßig überwacht werden, und Phosphat bzw. Kalium sollten bei Bedarf supplementiert werden. Bei Hypophosphatämie Grad 3, die trotz maximaler Ersatztherapie ≥ 7 Tage anhält, sollte Niogacestat ausgesetzt werden, bis diese auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangswert abgeklungen ist, dann sollte die Behandlung mit einer Dosis von Dosierung 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Hypokaliämie Grad 3, die trotz maximaler Ersatztherapie beliebig lang anhält, sollte Niogacestat ausgesetzt werden, bis diese auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangswert abgeklungen ist, dann sollte die Behandlung mit einer Dosis von Dosierung 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Anomalien der Leberwerte

Anstiege der ALT- oder AST-Werte wurden bei mit Niogacestat behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Leberfunktionstests sollten regelmäßig überwacht werden. Bei ALT- oder AST-Werten ≥ 3 bis $5 \times$ ULN sollte Niogacestat ausgesetzt werden, bis die ALT-, AST- oder beide Werte auf $< 3 \times$ ULN oder den Ausgangswert abgeklungen sind, dann sollte die Behandlung mit einer Dosis von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden. Bei ALT- oder AST-Werten $> 5 \times$ ULN sollte Niogacestat dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nichtmelanozytärer Hautkrebs

Nichtmelanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom) wurden bei mit Niogacestat behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Hautuntersuchungen sollten vor der Einleitung von Niogacestat und routinemäßig während der Behandlung mit Niogacestat durchgeführt werden. Fälle sollten gemäß klinischen Praktiken behandelt werden, und die Patienten können die Niogacestat-Behandlung ohne Dosisanpassung fortführen.

Embryofetale Toxizität – Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Niogacestat kann bei Verabreichung an eine Schwangere den Fetus schädigen (siehe Abschnitt 4.6 und 5.3). Die Patienten sollten über das potenzielle Risiko für einen Fetus aufgeklärt werden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Einleitung der Niogacestat-

Behandlung ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen. Schwangerschaftstests während der Behandlung mit Nirogacestat sollten für Frauen im gebärfähigen Alter, bei denen Amenorrhö vorliegt, in Betracht gezogen werden. Mit Nirogacestat behandelte Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Nirogacestat und für eine Woche nach der letzten Dosis Nirogacestat hochwirksame Empfängnisverhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.6). Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, ihren Arzt sofort bei Bekanntwerden einer oder Verdacht auf eine Schwangerschaft zu informieren, und müssen die Einnahme von Nirogacestat bei Eintreten einer Schwangerschaft beenden.

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Nirogacestat und für eine Woche nach der letzten Nirogacestat-Dosis hochwirksame Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose (siehe Abschnitt 2 und 6.1). Patienten mit den seltenen hereditären Störungen Galaktoseunverträglichkeit, Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält den Bestandteil Gelborange S (E110) (siehe Abschnitt 2 und 6.1), der allergische Reaktionen verursachen kann.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“ (siehe Abschnitt 6.1).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Nirogacestat wird vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert und ist ein Substrat von P-Glycoprotein (P-gp).

Substanzen, die die Serumkonzentrationen von Nirogacestat erhöhen können

Wirkung von mittelstarken und starken CYP3A4-Inhibitoren

In einer klinischen Studie erhöhte sich bei gleichzeitiger Gabe von Itraconazol (ein starker CYP3A4- Inhibitor und P-gp-Inhibitor) die Cmax von Nirogacestat um das 2,5-Fache und die AUC um das 8,2-Fache. Es wird erwartet, dass die gleichzeitige Gabe mit mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren auch zu klinisch relevanten Expositionsanstiegen führt.

Die gleichzeitige Anwendung mit starken Inhibitoren von CYP3A4 (z. B. Clarithromycin, orales Ketoconazol, Itraconazol) und mittelstarken Inhibitoren von CYP3A4 (z. B. Erythromycin und Fluconazol) ist daher zu vermeiden.

Alternative begleitende Arzneimittel ohne oder mit minimaler CYP3A4-Inhibition sollten erwogen werden. Falls keine therapeutischen Alternativen verfügbar sind, muss die

Behandlung mit Ogsiveo sofort unterbrochen werden, und zwar für den Zeitraum der Anwendung eines starken oder mittelstarken CYP3A4-Inhibitors.

Die Patienten sollten während der Einnahme von Ogsiveo auf den Verzehr von Grapefruit und Grapefruitsaft verzichten, da diese Inhibitoren von CYP3A4 enthalten (siehe Abschnitt 4.2).

Substanzen, die die Serumkonzentrationen von Nirogacestat herabsetzen können

Wirkung von starken und mittelstarken CYP3A-Induktoren

Die Wirkungen von CYP3A4-Induktoren auf die Nirogacestat-Exposition sind in einer klinischen Studie nicht untersucht worden. Es wird erwartet, dass mittelstarke und starke Induktoren klinisch relevante Verringerungen der Nirogacestat-Exposition zur Folge haben, die zu einer verminderten Wirksamkeit führen könnten. Eine Begleittherapie mit starken Induktoren von CYP3A4 (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Phenobarbital und Johanniskraut) und mittelstarken CYP3A-Induktoren (z. B. Efavirenz und Etravirin) ist daher zu vermeiden. Bei Patienten, für die CYP3A4-Induktoren indiziert sind, sollten alternative Wirkstoffe mit einem geringeren Enzyminduktionspotenzial ausgewählt werden.

Wirkung von säuresenkenden Wirkstoffen

Nirogacestat verfügt über eine pH-abhängige Löslichkeit, wobei die Löslichkeit bei pH-Werten über 6.0 erheblich verringert ist. Die Wirkungen von säuresenkenden Wirkstoffen (d. h. H2-Rezeptor-Antagonisten, Protonenpumpenhemmer und Antiazida) auf die Nirogacestat-Expositionen sind nicht in einer klinischen Studie untersucht worden, jedoch kann die gleichzeitige Gabe dieser Arzneimittel die Bioverfügbarkeit von Nirogacestat reduzieren. Die gleichzeitige Anwendung von Ogsiveo mit Protonenpumpenhemmern und H2-Blockern wird nicht empfohlen. Falls jedoch die gleichzeitige Anwendung mit säuresenkenden Wirkstoffen nicht vermeidbar ist, können Ogsiveo und Antiazida zeitlich gestaffelt werden, indem Ogsiveo 2 Stunden vor oder 2 Stunden nach dem Antiazidum eingenommen wird.

Wirkungen von Nirogacestat auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

CYP-Substrate

Eine Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen mit gesunden Probanden, in der die Wirkungen von mehreren Gaben Nirogacestat bei einer Dosis von 95 mg einmal täglich auf die Exposition des sensiblen CYP3A4-Substrats Midazolam untersucht wurden, ergab einen 1,3-fachen Anstieg der C_{max} von Midazolam und einen 1,6-fachen Anstieg der AUC von Midazolam. Die Wirkung der klinischen Dosis Nirogacestat (150 mg zweimal täglich) auf die Midazolam-Exposition ist nicht untersucht worden und kann davon abweichen. Ogsiveo sollte nicht gleichzeitig mit CYP3A4-Substraten angewendet werden, die enge therapeutische Indizes aufweisen (z. B. Cyclosporin, Tacrolimus, Digitoxin, Warfarin, Carbamazepin).

Da keine Studie zur Untersuchung der Wirkung von Nirogacestat auf die systemische Exposition von steroidalen Kontrazeptiva durchgeführt wurde, ist nicht bekannt, ob Nirogacestat die Wirksamkeit von systemisch wirkenden hormonellen Kontrazeptiva

verringert. Gebärfähige Frauen müssen hochwirksame Empfängnisverhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Nirogacestat ein Induktor von CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2B6 sein kann und insofern das Risiko besteht, dass Nirogacestat eine verringerte Exposition von Substraten dieser Enzyme verursachen kann. Wenn Substrate von CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2B6 zusammen mit Ogsiveo angewendet werden, sollte beurteilt werden, ob die Wirksamkeit des Substrats verringert ist; zur Aufrechterhaltung optimaler Plasmakonzentrationen ist möglicherweise eine Dosisanpassung des Substrats erforderlich.

Arzneistofftransportsysteme

Eine Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen mit einer Einzeldosis bewies, dass Nirogacestat die Exposition des P-gp-Substrats Dabigatran nicht beeinflusste, was belegt, dass keine klinisch relevante P-gp-Inhibition durch Nirogacestat stattfindet.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung mit Ogsiveo eine Schwangerschaft zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ogsiveo und für eine Woche nach der letzten Dosis Ogsiveo hochwirksame Empfängnisverhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Es ist nicht bekannt, ob Nirogacestat die Wirksamkeit von systemisch wirkenden hormonellen Kontrazeptiva verringert. Die Patienten sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Ogsiveo und für eine Woche nach der letzten Dosis Ogsiveo mindestens eine hochwirksame Empfängnisverhütungsmethode (z. B. ein nicht-hormonelles Intrauterinpessar) oder zwei zusätzliche Verhütungsmethoden, einschließlich einer Barrieremethode, anzuwenden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, ihren Arzt sofort bei Bekanntwerden einer oder bei Verdacht auf eine Schwangerschaft zu informieren, und müssen die Einnahme von Ogsiveo bei Eintreten einer Schwangerschaft beenden. Frauen im gebärfähigen Alter dürfen während der Behandlung mit Ogsiveo und für eine Woche nach der letzten Ogsiveo-Dosis keine Eizellen (Oozyten) spenden.

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ogsiveo und für eine Woche nach der letzten Ogsiveo-Dosis hochwirksame Empfängnisverhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Männliche Patienten sollten während der Behandlung mit Ogsiveo und für eine Woche nach der letzten Ogsiveo-Dosis kein Sperma spenden.

Schwangerschaft

Auf Grundlage von tierexperimentellen Studien und des Wirkmechanismus von Ogsiveo kann das Arzneimittel bei Verabreichung an eine schwangere Frau den Fetus schädigen. Ogsiveo ist bei schwangeren Frauen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 5.3). Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Einleitung der Ogsiveo-Behandlung ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen. Schwangerschaftstests während der Behandlung mit Ogsiveo sollten für Frauen im gebärfähigen Alter, bei denen Amenorrhö vorliegt, in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten über das potenzielle Risiko für einen Fetus aufgeklärt werden. Wenn eine Patientin während der Einnahme von Ogsiveo schwanger wird, muss die Behandlung abgesetzt werden. In der DeFi-Studie wurde über einen Spontanabort von einer Frau berichtet, die während der Behandlung mit Nirogacestat schwanger wurde.

Stillzeit

Es liegen keine Daten darüber vor, ob Nirogacestat oder die zugehörigen Metaboliten in die Milch von Menschen oder Tieren übergeht oder sich auf gestillte Kinder oder auf die Milchproduktion auswirken. Wegen der Möglichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen bei gestillten Kindern dürfen Frauen während der Behandlung mit Ogsiveo und für eine Woche nach der letzten Dosis Ogsiveo nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

An Menschen wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt. Die Wirkung von Ogsiveo auf die Fertilität bei Menschen ist nicht bekannt. Auf Grundlage von Erkenntnissen aus tierexperimentellen Studien kann die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 5.3).

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 (siehe Abschnitt 4.8), sollten Patienten mit diesen Nebenwirkungen beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen Vorsicht walten lassen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Diarröhö (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 Diarröhö (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 %).

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Sofern nicht anders angegeben, beruhen die Häufigkeiten der Nebenwirkungen auf Gesamthäufigkeiten von Nebenwirkungen jeglicher Ursache, festgestellt bei 88 Patienten in klinischen Studien, die über eine mediane Dauer von 21,5 Monaten Nirogacestat 150 mg zweimal täglich erhielten.

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit gemäß folgender Konvention geordnet: sehr häufig (>1/10), häufig (>1/100, <1/10), gelegentlich (>1/1 000; <1/100); selten (>1/10 000; <1/1 000), sehr selten (<1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Alle Grade	Grad 3–4
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Sehr häufig	Sehr häufig
	Übelkeit	Sehr häufig	Häufig
	Stomatitis ^a	Sehr häufig	Häufig
	Mundtrockenheit	Sehr häufig	--
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag ^b	Sehr häufig	Häufig
	Alopezie	Sehr häufig	--
	Follikulitis	Sehr häufig	Häufig
	Hidradenitis	Häufig	Häufig
	Trockene Haut	Sehr häufig	--
	Pruritis	Sehr häufig	--
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen	Basalzellkarzinom	Häufig	--
	Plattenepithelkarzinom	Häufig	--
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypophosphatämie	Sehr häufig	Sehr häufig
	Hypokaliämie	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig	--
	Schwindelgefühl	Sehr häufig	--

Untersuchungen	Proteinurie	Sehr häufig	--
	Glykosurie	Sehr häufig	--
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie	Sehr häufig	--
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nierentubuluserkrankung	Häufig	--
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Knochenfrakturd	Häufig	--
Leber- und Gallenerkrankungen	ALT erhöht	Sehr häufig	Häufig
	AST erhöht	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Funktionsstörung der Eierstöcke ^e	Sehr häufig	--
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Sehr häufig	--
	Infektion der oberen Atemwege ^f	Sehr häufig	--
	Dyspnoe	Sehr häufig	--
	Epistaxis	Sehr häufig	--
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Sehr häufig	Häufig
	Grippeähnliche Erkrankung	Sehr häufig	--

^a Stomatitis umfasst Stomatitis, Mundulzeration, Mundschmerzen und Schmerzen im Oropharynx.

^b Ausschlag umfasst makulo-papulären Ausschlag, Dermatitis akneiform, Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ausschlag mit Juckreiz und papulöser Ausschlag.

^c Plattenepithelkarzinom umfasst Plattenepithelkarzinom der Haut und Plattenepithelkarzinom.

^d Knochenfraktur umfasst Fraktur, Fraktur des Fußes, Fraktur der Hand, Radiusfraktur, Fraktur der Hüfte und Rippenfraktur.

^e Funktionsstörung der Eierstöcke umfasst Nachlassen der ovariellen Funktion, vorzeitige Menopause, Amenorrhö, Oligomenorrhö, menstruelle Unregelmäßigkeit, Dysmenorrhö, heftige Menstruationsblutung, vulvovaginale Trockenheit, Hitzewallung, erniedrigter Anti-Müller-Hormonspiegel (AMH) und erhöhtes follikelstimulierendes Hormon (FSH).

^f Infektion der oberen Atemwege umfasst Infektion der oberen Atemwege, Virusinfektion der oberen Atemwege, akute Sinusitis und Sinusitis.

-- bedeutet, dass keine Fälle gemeldet wurden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die nachstehend beschriebenen Daten zeigen die Ergebnisse der randomisierten, doppelt verblindeten Phase-III-DeFi-Studie bei Patienten mit Desmoidtumoren, die 150 mg BID Nirogacestat (N=69) oder Placebo (N=72) zweimal täglich erhielten.

Diarrhö

In dem doppelt verblindeten Zeitraum der DeFi-Studie wurde Diarrhö bei 84 % der mit Nirogacestat behandelten Patienten und bei 35 % der Patienten, die das Placebo erhielten, berichtet. Grad-3- Ereignisse traten bei 16 % bzw. 1 % der Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4). Diarrhö Grad ≤ 2 klang bei 74 % der Patienten ab, die weiterhin mit Nirogacestat behandelt wurden. Die mediane Dauer bis zum ersten Einsetzen von Diarrhö bei den mit Nirogacestat behandelten Patienten betrug 9 Tage (Bereich 2 bis 234 Tage). Unter den Patienten, die Nirogacestat erhielten, führte Diarrhö bei 10 % zu einer Dosisreduktion und bei 7 % zum Behandlungsabbruch.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Es wurde berichtet, dass in dem doppelt verblindeten Zeitraum der DeFi-Studie dermatologische Reaktionen eine höhere Inzidenz bei mit Nirogacestat behandelten Patienten hatten als bei Patienten, die das Placebo erhielten; dazu gehörten makulo-papulärer Ausschlag (32 % bzw. 6 %), Hidradenitis (9 % bzw. 0 %) und Follikulitis (13 % bzw. 0 %) (siehe Abschnitt 4.4). Die mediane Dauer bis zum Auftreten von Ausschlag-Fällen betrug 22 Tage (Bereich 2 bis 603 Tage). Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes führten bei 9 % der mit Nirogacestat behandelten Patienten zu einer Dosisreduktion, darunter makulo-papulärer Ausschlag bei 4 % und Hidradenitis bei 3 %. Makulo-papulärer Ausschlag führte bei 1 % zum Behandlungsabbruch.

Funktionsstörung der Eierstöcke

In dem doppelt verblindeten Zeitraum der DeFi-Studie wurde bei 75 % der gebärfähigen Frauen, die Nirogacestat erhielten, über Funktionsstörungen der Eierstöcke (definiert als Nachlassen der ovariellen Funktion, vorzeitige Menopause, Amenorrhö, Oligomenorrhö und Menopause) berichtet, während bei den Patientinnen, die das Placebo erhielten, keine Fälle gemeldet wurden. Es gab drei schwerwiegende Reaktionen von Funktionsstörungen der Eierstöcke; bei allen handelte es sich um vorzeitige Menopause, was 11 % aller Teilnehmerinnen, die Funktionsstörungen der Eierstöcke meldeten, entspricht. Die mediane Dauer bis zum ersten Einsetzen von Funktionsstörungen der Eierstöcke betrug 8,9 Wochen (Bereich 1 Tag bis 54 Wochen), und die gesamte mediane Dauer betrug 18,9 Wochen (Bereich 11 Tage bis 215 Wochen). Es wurde berichtet, dass die Funktionsstörungen der Eierstöcke bei 79 % der gebärfähigen Frauen während der Behandlung abgeklungen waren. Nachbeobachtungsinformationen liegen mit Ausnahme von zwei für alle 27 Patientinnen vor. Es wurde berichtet, dass die Funktionsstörungen der Eierstöcke bei allen gebärfähigen Frauen, für die Daten vorliegen, abgeklungen waren. Die mediane Dauer bis zum Abklingen nach dem Absetzen von Nirogacestat betrug 10,9 Wochen (Bereich 4 bis 18 Wochen). Die Wirkungen von Nirogacestat auf die Fertilität sind nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4). Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde zwischen Nirogacestat und dem Serumspiegel von

folikelstimulierendem Hormon (FSH), wobei sich der FSH-Spiegel linear zu ansteigenden Serumkonzentrationen von Nirogacestat erhöhte.

Elektrolytanomalien

Elektrolytanomalien wurden in dem doppelt verblindeten Zeitraum der DeFi-Studie bei mit Nirogacestat behandelten Patienten berichtet, darunter Hypophosphatämie (43 %) und Hypokaliämie (12 %), und bei 7 % bzw. 1 % der Patienten, die das Placebo erhielten. Die mediane Dauer bis zum ersten Einsetzen von Hypophosphatämie und Hypokaliämie betrug 15 Tage (Bereich 1 Tag bis 833 Tage) bzw. 15 Tage (Bereich 1 Tag bis 57 Tage). Ereignisse einer Hypophosphatämie und Hypokaliämie Grad 3 traten bei 3 % der mit Nirogacestat behandelten Patienten und bei keinen der Patienten, die das Placebo erhielten, auf (siehe Abschnitt 4.4). Hypophosphatämie und Hypokaliämie führten zu einer Dosisreduktion bei 4 % bzw. 1 % der mit Nirogacestat behandelten Patienten. Unter den Patienten, die Nirogacestat erhielten, führte Hypophosphatämie bei 1 % zum Behandlungsabbruch.

Anomalien der Leberwerte

Anstiege der ALT- und AST-Werte wurden bei 19 % bzw. 17 % der mit Nirogacestat behandelten Patienten in dem doppelt verblindeten Zeitraum der DeFi-Studie gemeldet, gegenüber 8 % bzw. 11 % bei den Patienten, die das Placebo erhielten. Die mediane Dauer bis zum ersten Einsetzen von ALT- und AST-Anstiegen betrug 22 Tage (ALT: Bereich 8 bis 924 Tage; AST: Bereich 1 Tag bis 1 023 Tage). Anstiege der ALT und AST von Grad 3 (> 5 x ULN) traten bei 3 % der mit Nirogacestat behandelten Patienten und bei 1 % im Placebo-Arm auf (siehe Abschnitt 4.4). Unter den Patienten, die Nirogacestat erhielten, führten ALT- und AST-Anstiege bei 1 % zu einer Dosisreduktion. Anstiege der ALT- und AST-Werte führten zum Behandlungsabbruch bei 4 % bzw. 3 % der mit Nirogacestat behandelten Patienten.

Nichtmelanozytärer Hautkrebs

Nichtmelanozytäre Hautkrebskrankungen wurden in dem doppelt verblindeten Zeitraum der DeFi-Studie bei den mit Nirogacestat behandelten Patienten mit höherer Inzidenz als bei den Patienten, die das Placebo erhielten, berichtet, darunter Plattenepithelkarzinom (3 % bzw. 0 %) und Basalzellkarzinom (1 % bzw. 0 %), wobei ein Patient beide Arten von nichtmelanozytärem Hautkrebs meldete (siehe Abschnitt 4.4). Weitere zwei Fälle von nichtmelanozytärem Hautkrebs wurden außerhalb des doppelt verblindeten Zeitraums der DeFi-Studie berichtet.

Wirkung auf den proximalen Nierentubulus

Glykosurie und Proteinurie wurden in dem doppelt verblindeten Zeitraum der DeFi-Studie bei 52 % bzw. 46 % der mit Nirogacestat behandelten Patienten beobachtet, gegenüber 1 % bzw. 39 % bei den Patienten, die das Placebo erhielten. Die mediane Dauer bis zum Einsetzen von Glykosurie und Proteinurie betrug 85 Tage (Bereich 55 bis 600 Tage) bzw. 72 Tage (Bereich 38 bis 937 Tage). Ein Patient in der DeFi-Studie meldete eine Erkrankung des Nierentubulus mit erhöhter Ausscheidung von Harnsäure, Glucose und Phosphat im Urin, jedoch ohne eine übermäßige Ausscheidung von Proteinen mit niedrigem Molekulargewicht

(Beta2-Mikroglobulin) oder eine veränderte Nierenfunktion. Das Ereignis wurde mittels Dosisreduktion behandelt.

Knochenfraktur

In dem doppelt verblindeten Zeitraum der DeFi- Studie wurden Knochenfrakturen bei 6 % der mit Nirogacestat behandelten Patienten berichtet, während bei Patienten, die das Placebo erhielten, keine Knochenfrakturen gemeldet wurden. Alle gemeldeten Knochenfrakturen waren nicht schwerwiegend und entsprachen Grad 1 oder 2. Die mediane Dauer bis zum ersten Einsetzen von Knochenfrakturereignissen bei den mit Nirogacestat behandelten Patienten betrug 125 Tage (Bereich 1 Tag bis 739 Tage). Knochenfrakturereignisse führten bei keinem der mit Nirogacestat behandelten Patienten zu einer Dosisreduktion oder zum Behandlungsabbruch.

Kinder und Jugendliche

Epiphysenerkrankungen, die sich als Erweiterung der Epiphysenfuge äußerten, wurden bei 4 von 26 (15 %) der Kinder und Jugendlichen mit offenen Wachstumsfugen berichtet, die außerhalb der DeFi-Studie mit Nirogacestat behandelt wurden. Die Ereignisse umfassten Epiphyseolyse, Fraktur der Hüfte, Epiphysenerkrankung und Osteonekrose. Alle vier pädiatrischen Patienten waren im Alter zwischen 11 und 12 Jahren. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, siehe Abschnitt 4.2.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Es wird erwartet, dass die Symptome einer Ogsiveo-Überdosierung einer Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen entsprechen, darunter möglicherweise Diarröh, Übelkeit, Erbrechen, Hypophosphatämie, erhöhte Transaminasen und Epistaxis.

Behandlung von Überdosierung

Aufgrund des hohen Maßes der Proteinbindung wird nicht davon ausgegangen, dass Ogsiveo bei Patienten mit normalen Serum-Proteinwerten dialysierbar ist. Im Fall einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Ogsiveo ausgesetzt werden und allgemeine unterstützende Maßnahmen sollten eingeleitet werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Annex IIb des EPAR handelt es sich bei Ogsiveo® um ein Arzneimittel, das einer ärztlichen Verschreibung unterliegt [1].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen wurden dem Annex IID entnommen [1].

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Einführung von Ogsiveo (Nirogacestat) in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Informationsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Verbreitungsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Informationsprogramm ist dazu gedacht, die In-utero-Exposition gegenüber Ogsiveo (Nirogacestat) und das daraus folgende potenzielle Risiko von embryo-fetaler Toxizität minimieren.

Der Inhaber der Genehmigung muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Ogsiveo (Nirogacestat) in den Verkehr gebracht wird, allen Angehörigen der Gesundheitsberufe, die voraussichtlich Ogsiveo (Nirogacestat) verschreiben werden, folgende Informationsmaterialien zur Verfügung stehen/bereitgestellt werden:

- Informationsmaterial für Ärztinnen und Ärzte
- Patientenausweis

Informationsmaterial für Ärztinnen und Ärzte:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe:

Der Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe sollte folgende Schlüsselemente enthalten:

- Bei Gabe an schwangere Frauen kann Nirogacestat zur Schädigung des Embryo/Fetus führen, einschließlich Embryonenverlust.
- Nirogacestat ist kontraindiziert bei schwangeren Frauen und bei gebärfähigen Frauen, die keine hochwirksame Empfängnisverhütung anwenden.
- Vor Beginn der Behandlung mit Nirogacestat muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden und ein negatives Ergebnis aufweisen.
- Gebärfähige Frauen sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Nirogacestat und für eine Woche nach der letzten Dosis Nirogacestat hochwirksame Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden.
- Nirogacestat kann die Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva verringern.
- Die Patienten müssen angewiesen werden, mindestens eine hochwirksame Empfängnisverhütungsmethode (z. B. ein Intrauterinpressar) oder zwei zusätzliche Empfängnisverhütungsformen, einschließlich einer Barrieremethode, anzuwenden.
- Gebärfähige Frauen sind vor dem Beginn der Behandlung mit Nirogacestat über das potenzielle Risiko einer embryofetalen Schädigung und die Anwendung geeigneter Empfängnisverhütungsmaßnahmen aufzuklären.
- Schwangerschaftstests während der Behandlung mit Nirogacestat sollten für gebärfähige Frauen, bei denen Amenorrhö vorliegt, in Betracht gezogen werden.
- Männliche Patienten mit gebärfähigen Partnerinnen sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Nirogacestat und für eine Woche nach der letzten Dosis Nirogacestat hochwirksame Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden.
- Patienten sind anzuweisen, sofort ihren Arzt zu informieren, wenn Verdacht auf eine Schwangerschaft besteht.
- Den Patienten muss der Patientenausweis ausgehändigt werden.

Patientenausweis:

Der Patientenausweis sollte folgende Schlüsselemente enthalten:

- Bei Anwendung während der Schwangerschaft kann Nirogacestat zur Schädigung des Embryo/Fetus führen, einschließlich Fetusverlust.
- Gebärfähige Patientinnen und Patienten mit gebärfähigen Partnerinnen müssen während der Behandlung mit Nirogacestat und für eine Woche nach der letzten Dosis hochwirksame Empfängnisverhütungsmethoden anwenden.
- Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden kann, oder ein Mann mit einer Partnerin sind, die schwanger werden kann, müssen Sie mindestens eine hochwirksame Empfängnisverhütungsmethode (z. B. ein Intrauterinpessar) oder zwei zusätzliche Empfängnisverhütungsformen, einschließlich einer Barrieremethode, anwenden.
- Wenn Sie während der Behandlung mit Nirogacestat den Verdacht haben, schwanger zu sein, kontaktieren Sie sofort Ihren behandelnden Onkologen. Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie Nirogacestat nicht anwenden.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Der Antragsteller ist verpflichtet, wirksame Maßnahmen (d. h. Optimierung der Formulierung, des Fertigungsprozesses und/oder der Kontrollstrategie) zu entwickeln, um sicherzustellen, dass die Summe der Unreinheiten von ASYM-136911 und ASYM-136912 das akzeptable Aufnahmehlimit von 1,5 µg/Tag nicht übersteigt, und die entsprechende Variation zur Umsetzung der Änderung(en) einzureichen und das Spezifikationslimit für die Freigabe und die Dauer der Haltbarkeit im fertigen Präparat auf höchstens 1,5 µg/Tag festzulegen.	3. Quartal 2027
Ein Fortschrittsbericht ist einzureichen.	3. Quartal 2026

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans

beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Angaben hinsichtlich der Informationen zum Risk-Management-Plan wurden dem EPAR entnommen [2].

Risk Management Plan

Sicherheitsbedenken

Tabelle 3-15: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Ovarientoxizität Nicht-Melanom-Hautkrebs Knochenbrüche
Wichtige potenzielle Risiken	Epiphysenstörung bei Off-Label-Anwendung in der pädiatrischen Population mit offenen Wachstumsfugen Arzneimittelinduzierte Leberschädigung Embryo-fetale Toxizität Nachteilige Effekte auf die weibliche Fruchtbarkeit Nachteilige Effekte auf die männliche Fruchtbarkeit Schwere Nierentoxizität
Fehlende Informationen	Keine

Plan zur Pharmakovigilanz

Tabelle 3-16: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Studienstatus	Zusammenfassung der Studienziele	Behandelte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdatum
Kategorie 1 - Verpflichtende zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen, die mit den Bedingungen der Marktzulassung verbunden sind (key to benefit risk)				
Keine				
Kategorie 2 - Verpflichtende zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen, im Rahmen einer bedingten Marktzulassung oder einer Marktzulassung unter außergewöhnlichen Umständen (key to benefit risk)				
Keine				
Kategorie 3 - Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen (durch die zuständige Behörde)				
Protokollnummer: NIR-DT-401 Eine einarmige, offene Phase-4-Studie zu Nirogacestat bei erwachsenen prämenopausalen Frauen mit Desmoid-Tumoren/aggressiver Fibromatose (DT/AF).	Um die Erholungsrate der Ovarialfunktion bei OT-Ereignissen bei postpubertären und prämenopausalen Frauen zu bestimmen, die mit Nirogacestat für mindestens 12 Zyklen behandelt wurden.	Ovarentoxizität Nachteilige Effekte auf die weibliche Fruchtbarkeit Knochenbrüche	Datenbank sperre Finaler CSR	31. Dezember 2030 31. Dezember 2031

Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-17: Zusammenfassende Tabelle der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Risikominimierungsmaßnahmen nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Ovarentoxizität (Wichtige identifizierte Risiken)	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: SmPC Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten die über die Meldung von Nebenwirkungen hinausgehen: Eine Liste von Fragen speziell zu OT wird von der Pharmakovigilanz verwendet,

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>SmPC Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)</p> <p>SmPC Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p> <p>SmPC Abschnitt 5.3 (Präklinische Sicherheitsdaten)</p> <p>Packungsbeilage Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Einnahme von Ogsiveo beachten?)</p> <p>Packungsbeilage Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?)</p> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>um Informationen zu jeder Meldung OT von zu sammeln.</p> <p>Weitere Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Protokollnummer: NIR-DT-401 Eine einarmige, offene Phase-4-Studie zu Nirogacestat bei erwachsenen prämenopausalen Frauen mit Desmoid-Tumoren/aggressiver Fibromatose (DT/AF)</p>
Nicht-Melanom-Hautkrebs (Wichtige identifizierte Risiken)	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>SmPC Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> <p>SmPC Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p> <p>Packungsbeilage Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Einnahme von Ogsiveo beachten?)</p> <p>Packungsbeilage Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?)</p> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten die über die Meldung von Nebenwirkungen hinausgehen: Keine</p> <p>Weitere Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
Knochenbrüche (Wichtige identifizierte Risiken)	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>SmPC Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p> <p>Packungsbeilage Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?)</p> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten die über die Meldung von Nebenwirkungen hinausgehen: Keine</p> <p>Weitere Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Protokollnummer: NIR-DT-401 Eine einarmige, offene Phase-4-</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Keine	Studie zu Nirogacestat bei erwachsenen prämenopausalen Frauen mit Desmoid-Tumoren/aggressiver Fibromatose (DT/AF)
Epiphysenstörung bei Off-Label-Anwendung in der pädiatrischen Population mit offenen Wachstumsfugen (Wichtige potenzielle Risiken)	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>SmPC Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung)</p> <p>SmPC Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p> <p>Packungsbeilage Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Einnahme von Ogsiveo beachten?)</p> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten die über die Meldung von Nebenwirkungen hinausgehen:</p> <p>Keine</p> <p>Weitere Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Keine</p>
Embryo-fetale Toxizität (Wichtige potenzielle Risiken)	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>SmPC Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> <p>SmPC Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen)</p> <p>SmPC Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)</p> <p>SmPC Abschnitt 5.3 (Präklinische Sicherheitsdaten)</p> <p>Packungsbeilage Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Einnahme von Ogsiveo beachten?)</p> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Leitfaden für medizinisches Fachpersonal Patientenkarte 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten die über die Meldung von Nebenwirkungen hinausgehen:</p> <p>PV-Nachverfolgungsformular für Schwangerschaftsexpositionen einschließlich Fragen zur Ermittlung der Schwangerschaftsursache</p> <p>Weitere Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Keine</p>
Arzneimittelinduzierte Leberschädigung	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
(Wichtige potenzielle Risiken)	<p>SmPC Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung)</p> <p>SmPC Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> <p>SmPC Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p> <p>SmPC Abschnitt 5.3 (Präklinische Sicherheitsdaten)</p> <p>Packungsbeilage Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Einnahme von Ogsiveo beachten?)</p> <p>Packungsbeilage Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?)</p> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>die über die Meldung von Nebenwirkungen hinausgehen: Keine</p> <p>Weitere Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
Nachteilige Effekte auf die weibliche Fruchtbarkeit (Wichtige potenzielle Risiken)	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>SmPC Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)</p> <p>SmPC Abschnitt 5.3 (Präklinische Sicherheitsdaten)</p> <p>Packungsbeilage Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Einnahme von Ogsiveo beachten?)</p> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten die über die Meldung von Nebenwirkungen hinausgehen: Keine</p> <p>Weitere Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Protokollnummer: NIR-DT-401 Eine einarmige, offene Phase-4-Studie zu Nirogacestat bei erwachsenen prämenopausalen Frauen mit Desmoid-Tumoren/aggressiver Fibromatose (DT/AF)</p>
Nachteilige Effekte auf die männliche Fruchtbarkeit (Wichtige potenzielle Risiken)	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>SmPC Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)</p> <p>SmPC Abschnitt 5.3 (Präklinische Sicherheitsdaten)</p> <p>Packungsbeilage Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Einnahme von Ogsiveo beachten?)</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten die über die Meldung von Nebenwirkungen hinausgehen: Keine</p> <p>Weitere Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	
Schwere Nierentoxizität (Wichtige potenzielle Risiken)	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: SmPC Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) SmPC Abschnitt 5.3 (Präklinische Sicherheitsdaten) Packungsbeilage Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?)</p> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten die über die Meldung von Nebenwirkungen hinausgehen: Keine</p> <p>Weitere Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Schlussfolgerung

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

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben des Abschnitt 3.4 beruhen auf dem EPAR [2] einschließlich seiner Anhänge [1].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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, & II Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC).
2. European Medicines Agency (EMA) 2025. European Public Assessment Report (EPAR) of Nirogacestat.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-18 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Nicht zutreffend.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-18, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-18 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben. Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt. Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezuglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einzogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen. Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-19: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsbereich

Nr.	Studien-titel	Name des Studienre-gisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufende n Studien: Datum LPI/LPF V	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfung s-teil-nehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfung s-teil-nehmer an deutsche n Prüf-stellen
1	DeFi (NIR-DT-301)	NCT03785964; 2018-001991-39 [1]	abgeschlossen	-	ja	[2]	142	10
2	14-C-007	NCT01981551 [3]	abgeschlossen	-	ja	[2]	17	0
3	A86410 14	NCT00878189 [4]	abgeschlossen	-	ja	[2]	72	0
Gesamt							231	10
In Prozent (%)							4,3 %	
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								

An den Studien DeFi (NIR-DT-301), 14-C-007 und A8641014, nahmen 10 von 231 Patienten und somit insgesamt 4,3 % in Studienzentren in Deutschland teil.

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen

1. SpringWorks Therapeutics Ireland Limited 2024. Nirogacestat for Adults With Desmoid Tumor/Aggressive Fibromatosis (DT/AF) (DeFi). *NCT03785964*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03785964?id=NCT03785964&rank=1>.
2. SpringWorks Therapeutics Ireland Limited 2025. Prüfungsteilnehmer in Deutschland für die Studien NIR-DT-301 (DeFi), 14-C-007 und A8641014.
3. National Cancer Institute (NCI) 2024. ClinicalTrials.gov: Phase II Trial of the Gamma-Secretase Inhibitor PF-03084014 in Adults With Desmoid Tumors/Aggressive Fibromatosis. *NCT01981551*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01981551?id=NCT01981551&rank=1>.

4. Pfizer 2019. A Trial In Patients With Advanced Cancer And Leukemia. *NCT00878189*.
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT00878189?term=A8641014&rank=2>.