



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: NIROGACESTATUM**

***INDICAȚIA: ca monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori desmoide aflate în evoluție, care necesită tratament sistemic***

**Data depunerii dosarului**

**05.12.2025**

**Numărul dosarului**

**87976**

**PUNCTAJ: 80 de puncte**





## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Nirogacestatum
- 1.2. DC: Ogsiveo 150 mg comprimate filmate
- 1.3. Cod ATC: L01XX81
- 1.4. Data eliberării APP: 14 August 2025
- 1.5. Deținătorul de APP: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited., Irlanda
- 1.6. Tip DCI: orfană
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentrația	150 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu 4 blistere PVC/PVDC x 14 comprimate filmate

- 1.8. Preț conform Avizului Ministerului Sănătății cu nr. 23705/18.11.2025

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	97305,81 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1737,60 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Ogsiveo:

### **Indicația terapeutică**

Ogsiveo ca monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori desmoide aflate în evoluție, care necesită tratament sistemic

### **Doze și mod de administrare**

Doza recomandată este de 150 mg Ogsiveo de două ori pe zi, o doză dimineața și o doză seara. Această doză nu trebuie depășită.

### **Grupe speciale de pacienți**

#### **Vârstnici**

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste.

Datele clinice la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste sunt limitate.

#### **Insuficiența renală**

Nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu este recomandată administrarea la pacienții cu insuficiență renală severă



### ***Insuficiența hepatică***

Nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Nu este recomandată administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă

### ***Copiii și adolescenții***

Siguranța și eficacitatea utilizării Ogsiveo la copiii cu vârste cuprinse între 2 și 18 ani nu a fost stabilită. Ogsiveo nu trebuie utilizat la copii de la naștere până la vârsta de cel mult 2 ani din cauza potențialelor probleme de siguranță legate de creșterea structurală și funcțională. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8 și 5.1 din RCP, dar nu se pot face recomandări cu privire la doze.

### ***Mod de administrare***

Ogsiveo se administrează pe cale orală. Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente. Comprimatele nu trebuie sparte, mestecate sau zdrobite deoarece în prezent nu există date disponibile care să susțină alte metode de administrare. Pacienții trebuie să evite consumul de grapefruit și suc de grapefruit în timpul tratamentului cu Ogsiveo

### **Contraindicații:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcina
- Femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive foarte eficiente
- Alăptarea

---

### ***Data expirării brevetului***

Conform declarației reprezentantului din România al Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață pentru medicamentul Ogsiveo, data expirării brevetului pentru Ogsiveo este 14.08.2035.

---

### ***PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE***

Reprezentantul Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață în România, compania Merck România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Nirogacestatum, DC Ogsiveo 150 mg comprimate filmate și indicația terapeutică: „ca monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori desmoide aflate în evoluție, care necesită tratament sistemic” prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 5 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată”.

## 2. STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN - PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI

Prin decizia Comisiei Europene din 17.10.2019, înregistrată în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane cu numărul **EU/3/19/2214**, produsul medicamentos "Nirogacestat" a primit desemnarea de medicament orfan pentru indicația: *Tratamentul sarcomului țesuturilor moi*.

Ulterior, la data de 29.11.2023, a fost aprobat transferul acestei desemnări, deținută anterior de Voisin Consulting Life Sciences, către SpringWorks Therapeutics Ireland Limited.

La 14.08.2025 a fost acordată Autorizația pentru punere pe piață a medicamentului cu DCI NIROGACESTATUM și DC Ogsiveo.

## 3. GENERALITĂȚI DESPRE TUMORA DESMOIDĂ

Tumora desmoidă (DT), sau fibromatoza agresivă, este un neoplasm rar, agresiv, fără metastaze dar invaziv local, cu o evoluție clinică imprezvizibilă, care poate fi foarte morbidă și are un risc ridicat de recurență 1;2. Apărute în țesuturile moi profunde, DT sunt un subgrup de proliferări monoclonale de miofibroblaste care pot afecta orice loc din corp, inclusiv extremitățile, trunchiul și abdomenul, și pot fi de natură multifocală 3; 4. Majoritatea (85%-90%) a cazurilor sunt sporadice, iar DT sunt de două până la patru ori mai frecvente la femei<sup>2</sup>. Debutul bolii apare cel mai frecvent între 15 și 60 de ani, cu incidență maximă între 30-40 de ani 4. Evoluția bolii implică perioade de progresie a bolii, boală stabilă și regresie spontană, ceea ce complică diagnosticul și tratamentul. Progresia incertă a bolii combinată cu localizarea și dimensiunea tumorii (tumorilor) duce la o povară considerabilă a bolii la pacienții cu DT.

Etiologia tumorii desmoide este neclară, dar este multifactorială 5; 2. Aproximativ 85%-90% din cazurile de DT sunt sporadice și asociate cu mutații ale genei CTNNB1, care codifică β-catenina, și până la 10% din cazuri sunt asociate cu polipoza adenomatoasă familială (FAP), o boală ereditară cauzată de mutații germinale în gena polipozei adenomatoase coli (APC) 6; 7; 2. În plus, DT a fost asociată cu traume, intervenții chirurgicale și modificări hormonale și sarcină<sup>4</sup>. Fiziopatologia DT este în primul rând rezultatul dereglării căii de semnalizare Wnt<sup>8</sup>. Două căi moleculare au fost legate de oncogeneza DT: 1) calea de semnalizare Wnt și 2) calea Notch 7.

Calea Wnt, care reglează β-catenina și este implicată în embriogeneza și homeostazia țesuturilor, este o cale conservată evolutiv critică în patogeneza DT<sup>4</sup>. Mutația genei CTNNB1 are ca rezultat stabilizarea și acumularea anormală a β-cateninei, promovând astfel expresia genelor în calea de semnalizare Wnt și, în cele din urmă, inhibând degradarea β-cateninei de către gena APC 7. În DT sporadică, mutațiile au fost în regiunea N-terminală a CTNNB1, și anume în exonul 3 (adică T41A, S45F și S45P) 9; 4. În DT asociată FAP, gena APC este nefuncțională, ceea ce duce la acumularea excesivă de β-catenină intracelulară și duce la proliferarea și diferențierea celulară 7.

În cele din urmă, dereglarea căii Wnt are ca rezultat supraexpresia genelor Wnt implicate în proliferare, fibroză, angieneză și activarea receptorilor factorilor de creștere 4.

În mod similar, calea Notch este o cale conservată evolutivă implicată în dezvoltarea și diferențierea celulară 4;10. Semnalizarea Notch dereglată a fost implicată în patogeneza DT, precum și în alte malignități hematologice și solide 4;10. Cu toate acestea, dovezile pentru rolul căii de semnalizare Notch în DT sunt limitate și continuă să fie investigate 10. De obicei, legarea liganzilor Notch la un receptor Notch inițiază calea, rezultând în cele din urmă în reglarea ascendentă a genelor țintă Notch din aval, inclusiv genele Hairy și Enhancer of Split (HES) și Hes-related (HEY) 4;10. În DT, semnalizarea Notch este dereglată, cu dovezi care indică faptul că țesuturile DT exprimă niveluri mai mari de Notch1 și HES14, proteine care sunt importante în diferențierea și proliferarea celulară, supraviețuirea celulară și metastazele celulare 11;10. În plus, rezultatele studiului sugerează că dereglarea căii Wnt duce la activarea semnalizării Notch 4. Datele emergente oferă dovezi suplimentare ale intersecției dintre căile Wnt și Notch, promovând astfel creșterea oncogenă în DT 4; 2; 10.

Tumorile desmoide sunt neoplasme fixate pe țesutul înconjurător care pot avea diferite localizări: extra-abdominal, intra-abdominal și în peretele abdominal 1. Cele mai frecvente DT extra-abdominale sunt localizate în zona umărului și extremitatea superioară (33%), urmate de regiunea fesieră și extremitatea inferioară (30%), peretele toracic sau spate (17%) și cap și gât (10%) 12. Deși mai puțin frecvente, DT ale capului și gâtului afectează de obicei pacienții mai tineri și sunt considerate mai agresive 1. DT abdominală este mai frecventă la femei decât la bărbați și poate fi împărțită în leziuni mezenterice sau pelvine 12. DT a peretelui abdominal este cea mai frecventă tumoră legată de sarcină, apărând în timpul sarcinii și în primul an după naștere 12. Unii pacienți pot avea DT multifocală, deși acestea sunt considerate rare 13; 14.

Localizările tumorilor diferă între DT sporadice și asociate FAP 1. Mai exact, între 36%-50% din DT sporadice apar în regiunea abdominală, în timp ce până la 95% din DT asociat FAP apar intra-abdominal sau în peretele abdominal 1; 9. Tumorile sporadice sunt frecvent localizate extra-abdominal 7 și, având în vedere că DT sporadice sunt mai răspândite, tumorile extraabdominale apar în general mai frecvent. DT asociat FAP tinde să se prezinte cu tumori mai mari, multifocale, cu un curs mai agresiv al bolii care debutează cu până la un deceniu mai devreme decât DT sporadică 7. În consecință, localizarea DT influențează simptomele.

Prezentarea clinică a DT variază, de la DT asimptomatic la DT agresiv, simptomatic, pe măsură ce tumora se infiltrează în structurile din apropiere 7; 4. Pacienții cu DT prezintă frecvent durere, desfigurare sau aspect modificat și scăderea amplitudinii de mișcare 7; 15; 4. În unele cazuri, pacienții prezintă simptome mai severe, cum ar fi obstrucția și perforarea intestinului, disfuncția organelor și septicemia.

Într-un studiu care a evaluat Gounder/Desmoid Tumor Research Foundation (DTRF) Desmoid Symptom/Impact Scale (GODDESS), un instrument specific DT care evaluează simptomele și impactul bolii, cele mai frecvent raportate simptome au fost desfigurarea (81%), durerea neuropată (71%), scăderea amplitudinii de mișcare (68%) și durerea musculară (65%) 15. Pentru până la 63% dintre pacienți, DT provoacă durere cronică 2.

Localizarea tumorii, împreună cu dimensiunea și rata de progresie, determină profilul simptomelor. Pacienții cu DT intraabdominală adesea nu prezintă simptome până când tumora comprimă structurile adiacente 7. Simptomele care pot apărea la acești pacienți includ pierderea în greutate, cașexie, stare de rău, compresie și obstrucție a ureterului și intestinului subțire, insuficiență renală, perforații sau sângerare 1; 7. În schimb, pacienții cu DT extra-abdominală sunt de obicei simptomatici și prezintă dureri debilitante, mobilitate restricționată sau deformare pe măsură ce tumora se infiltrează în mușchii, nervii și vasele din apropiere. Mai exact, DT la extremități poate duce la parestezie și polineuropatii, în timp ce DT în peretele toracic poate duce la dispnee, asfixiere și disfagie 1; 7. Povara ridicată a simptomelor asociată cu DT are ca rezultat o afectare a calității vieții (QoL), precum și o utilizare crescută a resurselor medicale (HRCU) și a costurilor.

Pacienții cu DT sunt de obicei diagnosticați între 20-44 de ani 2. Dovezile sugerează că pacienții cu FAP sunt semnificativ mai tineri la momentul diagnosticului decât cei cu DT sporadică (vârsta medie: 36 vs. 42 ani;  $P = 0,031$ ) 16. Diagnosticul de DT implică o combinație de istoric medical, examen fizic, simptomatologie, imagistică și biopsie 7; 17; 18. La prezentare, pacienții au de obicei o masă palpabilă 19. Biopsia cu ac efectuată de un patolog cu experiență în tumorile țesuturilor moi este necesară pentru diagnosticul definitiv 20, iar imagistica (adică ultrasonografie, tomografie computerizată [CT] și imagistică prin rezonanță magnetică [RMN]) poate sprijini diagnosticul DT și poate oferi o perspectivă asupra localizării, dimensiunii și structurilor afectate ale tumorii (Fundatia de cercetare a tumorilor Desmoide; 7. Având în vedere complexitatea diagnosticului și tratamentul, trimiterea la un specialist în sarcom este încurajată 7; 20.

La analizele macroscopice și histopatologice, DT seamănă cu țesutul cicatricial; sunt mase de țesut moi ferme, neregulate, alb-gri, cu alungiri asemănătoare tentaculelor, care cresc în direcția fibrelor musculare și se infiltrează în acestea 7; 17. Acestea se caracterizează prin proliferarea infiltrativă eterogenă a celulelor fusiforme în stroma colagenă, fără atipie nucleară sau pleomorfism 21; 7. Imunohistochimia dezvăluie colorații pozitive pentru  $\beta$ -catenină nucleară, vimentină, COX-2, tirozin-kinază PDGFR $\beta$ , receptori androgeni și receptorul de estrogen beta și colorații negative pentru desmină, S-100, h-caldesmon, CD34 și c-KIT8. În general, RMN-ul este preferat, având în vedere superioritatea sa în imagistica țesuturilor moi 19. Intensitatea semnalului pe imagistica RMN prezintă componente tumorale (de exemplu, fibre de colagen, celule fusiforme, matrice extracelulară). Testarea genetică poate fi necesară pentru a identifica prezența mutațiilor CTNNB1 sau APC2; 8. De remarcat, aceste mutații se exclud reciproc; prezența uneia dintre aceste mutații exclude prezența celeilalte 19.

Diagnosticul diferențial al DT este complex, subliniind importanța analizei histopatologice în procesul de diagnostic 22; 17. Experții trebuie să excludă mai multe afecțiuni, inclusiv fibrosarcom, tumori stromale gastrointestinale (GIST) și mezenterită sclerozantă. Deoarece DT sunt rare și au o incidență și o conștientizare scăzută a bolii, aproximativ 30%-40% din cazurile de DT sunt diagnosticate greșit pentru alte boli miofibroblastice, inclusiv sarcomul malign și GIST, iar pacienții prezintă adesea întârzieri de diagnostic în cadrul asistenței medicale primare și secundare 7; 23. Într-o analiză a datelor din registrul pacienților DTRF și din studiul de istorie naturală,

timpul de la debutul simptomelor până la diagnostic a fost mai mare de un an pentru 54% dintre pacienți 19. Aceste provocări de diagnostic pot afecta și mai mult calitatea vieții ca urmare a stresului și a fricii că DT este o formă de cancer, simptome cronice și severe, incertitudinea evoluției bolii, teama de recurență sau recidivă și lipsa unui tratament eficient 6; 18. Cu toate acestea, într-un studiu efectuat pe pacienți cu DT din Franța, s-a raportat că timpul mediu de la procedura de diagnostic inițial până la prima consultație în centrele de referință a scăzut în timp (440 de zile în 2010 vs. 62 de zile în 2013;  $P < 0,0001$ ) 24. După diagnosticare și trimitere la centrele de referință pentru sarcom, poate fi stabilită și inițiată o strategie personalizată de gestionare a bolii.

Factorii de risc asociați cu apariția DT includ mutații, traume, sexul feminin, sarcina și nivel crescut de estrogen (de exemplu, utilizarea contraceptivelor orale, vârsta fertilă) 1;7;5.

Istoria naturală a DT este eterogenă și imprezvizibilă<sup>22;2</sup>. Aproximativ 10% dintre pacienții cu DT prezintă o progresie rapidă, 10%-28% au rezoluție spontană, 30% evoluează cu remisiuni și recăderi și 50% rămân stabili 2;17;18. Supraviețuirea mai scurtă fără progresie (PFS) a fost asociată cu factori precum vârsta (<37 de ani), dimensiunea tumorii (>7 cm) și localizarea tumorii (extra-abdominală) 19. În consecință, prognosticul pentru DT este foarte variabil și este, de asemenea, influențat de dimensiunea, localizarea și progresia tumorii 19; 2; 17. Pacienții cu DT au rate de supraviețuire ridicate și o durată de viață tipică; ratele mortalității sunt scăzute în DT8. Într-o revizuire retrospectivă a 189 de cazuri de DT tratate cu rezecție chirurgicală, rezecție și radioterapie sau radioterapie singură, rata de supraviețuire necorectată a fost de 96% la 5 ani, 92% la 10 ani și 87% la 15 ani 26. Cu toate acestea, DT este asociată cu morbiditate substanțială din cauza distrugerii locale, compresiei structurilor din apropiere, complicațiilor și ratelor ridicate de recurență<sup>8</sup>. Tumorile desmoide demonstrează o tendință ridicată pentru recidiva locală după tratament, ceea ce are un impact substanțial asupra morbidității și prognosticului pacienților cu DT 22. De fapt, estimările au demonstrat o recurență post-tratament de până la 90% 27. Recurența și progresia DT au fost legate de localizarea, tratamentul, marginile chirurgicale, mutații, vârsta, dimensiunea tumorii și istoricul traumei, evidențiind provocarea tratamentului eficient pentru pacienții cu DT.

Tumora desmoidă (DT) este o boală rară și a primit desemnarea de orfană de către FDA în 2018 și statutul de ultra-orfană de către Scottish Medicines Consortium (SMC) în 20;22;28;29. Studiile care evaluează epidemiologia DT sunt foarte limitate. Există o lipsă de date privind prevalența, iar ratele de incidență sunt limitate la țările europene<sup>2</sup>. În plus, datele sunt disponibile numai pentru adulții cu DT; nu sunt disponibile date de prevalență sau incidență pentru copiii cu vârsta < 11 ani 2.

DT este un subgrup din categoria sarcoamelor de țesuturi moi (STS), și reprezintă <3% din toate STS<sup>30;31</sup>. Având în vedere că estimările prevalenței STS variază de la 1,52 la 4,69 la 10.000, prevalența medie calculată din diverse surse este de 14,2:50.000<sup>32</sup>. Aplicând 3% pentru toate DT, prevalența medie estimată a tuturor DT este de 0,43:50.000. Se estimează că 40% dintre pacienți au DT progresivă și necesită tratament sistemic 1; 3; 33; 34; 35.. Prin urmare, prevalența este estimată a fi mai mică de 0,17 la 50.000.

Tumorile desmoide sunt rare, cu o incidență anuală estimată de aproximativ 3 până la 5 cazuri pe milion pe baza datelor europene<sup>5,2;36</sup>. În general, datele privind incidența DT din țări din afara Europei lipsesc. În seria de rapoarte Orphanet publicată în octombrie 2024, incidența DT a fost raportată ca fiind de 0,3 la 100.000, pe baza datelor europene<sup>36</sup>. În mod similar, incidența medie anuală într-un studiu danez al pacienților cu DT din registrele de sănătate între 2009 și 2018 a fost raportată a fi de 3,2 la 1.000.000 de persoane<sup>5</sup>. Incidența estimată a DT a crescut în timp. De exemplu, într-o analiză recentă realizată de Bektas et al. (2023), incidența în Danemarca a crescut de la 2,4 cazuri pe milion de persoane-ani între 1953 și 1964 la 4,3 cazuri pe milion de persoane-ani între 1968 și 1972, iar cazurile din Țările de Jos au crescut de la 2,1 cazuri pe milion de persoane-ani în 1993 la 5,4 cazuri pe milion de persoane-ani în 2013, 2.

În plus, cazurile de DT sunt cele mai frecvente în rândul persoanelor cu vârsta cuprinsă între 20 și 44 de ani<sup>2</sup>. În toate grupele de vârstă, incidența DT la femei este de două până la patru ori mai mare decât la bărbați<sup>2</sup>.

Datele privind mortalitatea în DT sunt limitate, dar dovezile sugerează că mortalitatea în DT este mai puțin frecventă, cu o supraviețuire globală mediană de >80% la 20 de ani după diagnostic<sup>37</sup>. Într-un studiu de registru al pacienților danezi cu DT, mortalitatea la 5 ani a fost de 4% în rândul pacienților cu DT, comparativ

cu 2% în populația generală<sup>5</sup>. Pacienții cu DT au avut un risc de deces cu 30% mai mare în comparație cu cohorta potrivită după ajustarea pentru vârstă, sex și scorul indicelui de comorbiditate Charlson (CCI) (raportul de risc ajustat [HR] de deces = 1,3, ÎI 95% [0,6,3,2]); cu toate acestea, IC a fost larg din cauza dimensiunii mici a eșantionului. Majoritatea deceselor au fost la pacienții cu FAP, care au reprezentat doar 7% dintre pacienții din cohorta DT.

Tumorile desmoide (DT) au adesea o evoluție clinică imprevizibilă și pot fi foarte debilitante în ciuda incapacității lor de a metastaza. Pe măsură ce DT crește, se infiltrază și comprimă structurile din jur, pacienții cu DT experimentează o povară substanțială a simptomelor, inclusiv durere semnificativă, limitare funcțională și dizabilitate, care afectează calitatea vieții legate de sănătate (HRQoL)<sup>7; 2</sup>. Obiectivele principale pentru tratamentul DT sunt, prin urmare, îmbunătățirea supraviețuirii fără progresie (PFS), controlul creșterii tumorii, reducerea durerii și a simptomelor DT, păstrarea funcționării fizice și îmbunătățirea HRQoL<sup>22; 38; 6; 2; 27</sup>. Opțiunile de tratament disponibile și prognosticul pentru DT depind de o varietate de factori, inclusiv localizarea și dimensiunea tumorii, rata de progresie a tumorii și simptomele și preferințele pacienților<sup>9</sup>. În cele din urmă, tratamentul este extrem de complex, subliniind importanța și necesitatea unor planuri de tratament individualizate<sup>9</sup>.

În prezent, nu există un tratament standardizat pentru DT, iar eforturile de a stabili algoritmi de tratament pentru gestionarea DT sunt în curs de desfășurare<sup>20</sup>. De obicei, pacienții nou diagnosticați sunt supuși unei perioade de supraveghere activă în timpul căreia tumora este evaluată prin rezonanță magnetică (RMN) sau tomografie computerizată (CT) la fiecare 3-6 luni<sup>35</sup>. Supravegherea activă este abordarea principală de tratament, deoarece aproximativ 22%-28% dintre tumorile nou diagnosticate vor regresa spontan<sup>7</sup>. Majoritatea

ghidurilor de tratament consideră că în cazul DT care progresează trebuie inițiat tratamentul activ<sup>35</sup>. Mai multe tratamente au fost utilizate în managementul DT progresiv, inclusiv rezecția chirurgicală, radioterapia și crioablația și terapiile sistemice off-label<sup>22</sup>. Opțiunile de tratament farmacologic pentru DT au fost în mare parte limitate la inhibitori de tirozin-kinază (TKI) și chimioterapii cu doze mici sau convenționale<sup>20</sup>. Deciziile privind adoptarea oricărui tratament trebuie discutate într-o echipă multidisciplinară pe baza scenariului clinic specific (de exemplu, localizarea tumorii, dimensiunea etc.).

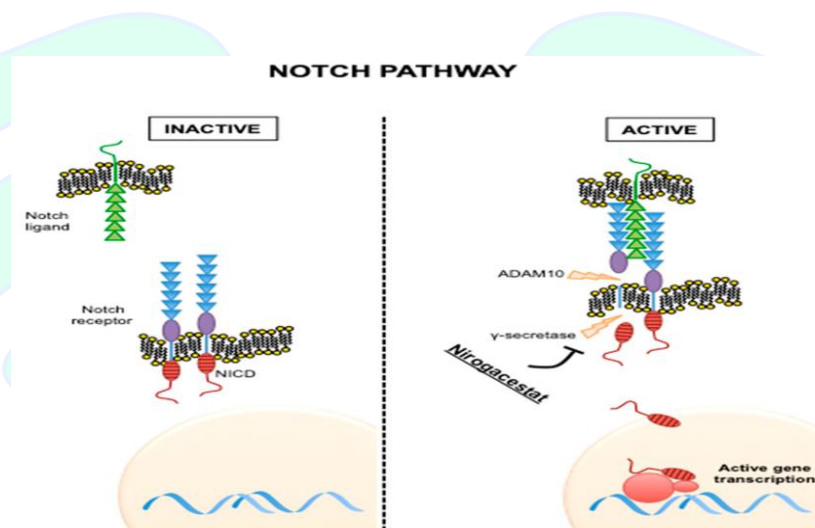
Abordarea tratamentului pentru tumorile desmoide variază având în vedere istoria naturală imprezibilă a bolii (cu posibilitatea unei boli stabile de lungă durată și chiar regresii spontane ocazionale, împreună cu lipsa potențialului metastatic) și problemele funcționale implicate de unele localizări anatomice tumorale. Astfel, abordarea inițială poate fi supravegherea activă [III, A]. Aceasta ar trebui să urmărească monitorizarea atentă a localizărilor extraabdominale care pot pune viața în pericol (de exemplu, regiunea capului și gâtului) și a desmoidelor intraabdominale (fibromatoză mezenterică). Conform unei astfel de abordări, tratamentul este rezervat bolii progresive. Imagistica preferată este RMN. Pentru boala progresivă, strategia optimă trebuie să fie individualizată pe o bază multidisciplinară și poate consta în așteptare suplimentară, terapii sistemice sau terapii locale, cum ar fi crioablația percutanată (cazuri extraabdominale) [IV, C], ILP (dacă leziunea este limitată la o extremitate) [IV, C] și intervenția chirurgicală în localizări favorabile (adică peretele abdominal) [IV, C]. RT definitivă trebuie luată în considerare după mai multe linii de tratament eșuate sau pentru tumori în localizări anatomice critice unde intervenția chirurgicală ar implica un risc prohibitiv sau afectare funcțională, în special la pacienții vârstnici [III, C]. Când se alege o terapie sistemică, opțiunile disponibile includ doze mici de ChT (cum ar fi metotrexat-vinblastină sau metotrexat-vinorelbina; vinorelbina orală; taxani); sorafenib [II, B]; pazopanib; imatinib; și doză completă de ChT (folosind regimuri active în sarcoame, inclusiv doxorubicină lipozomală). În plus, HT (tamoxifen, toremifen și analogi GnRH; inhibitori de aromatază), medicamente antiinflamatoare nesteroidiene și interferon au fost, de asemenea, utilizate de mult timp, dar nu sunt disponibile studii prospective pentru a înțelege acțiunea lor reală în această boală. Deși nu există medicamente autorizate în mod specific pentru tumorile desmoide, produsele aprobate pentru indicația generală "sarcom al țesuturilor moi" pot fi considerate satisfăcătoare.

### **3. EFICACITATEA CLINICĂ A MEDICAMENTULUI CU DCI NIROGACESTATUM ÎN TRATAMENTUL TUMORII DESMOIDE**

Nirogacestatum este un medicament care conține dihidrobromură de nirogacestat, un inhibitor reversibil și necompetitiv al gamma secretazei care blochează activarea proteolitică a receptorului Notch, care atenuază creșterea și progresia acestor tumori<sup>60; 61</sup>. Împreună cu supraexpresia  $\beta$ -cateninei, tumorile desmoide exprimă intens Notch, interacțiunea dintre aceste căi contribuind probabil la proliferarea tumorilor desmoide. Supraactivarea căii Notch în tumorile desmoide poate fi reglată de inhibitorii de  $\gamma$ -secretază, deoarece aceste

medicamente blochează semnalizarea Notch prin inhibarea selectivă a scindării receptorilor Notch mediate de  $\gamma$ -secretază. Studiile non-clinice au arătat că inhibarea  $\gamma$ -secretază previne eliberarea domeniului intracelular Notch, care blochează semnalizarea căii Notch și creșterea celulară. În studiile de fază 1 și 2, nirogacestatul a demonstrat activitate antitumorală la pacienții cu tumori desmoide; De asemenea, s-a observat o ameliorare a durerii raportată de pacienți.

Fig nr. 1 Calea Notch în stările sale inactivă și activă. Mecanismul de acțiune al nirogacestatului. (A. Napolitano and all. 25 June 2020)

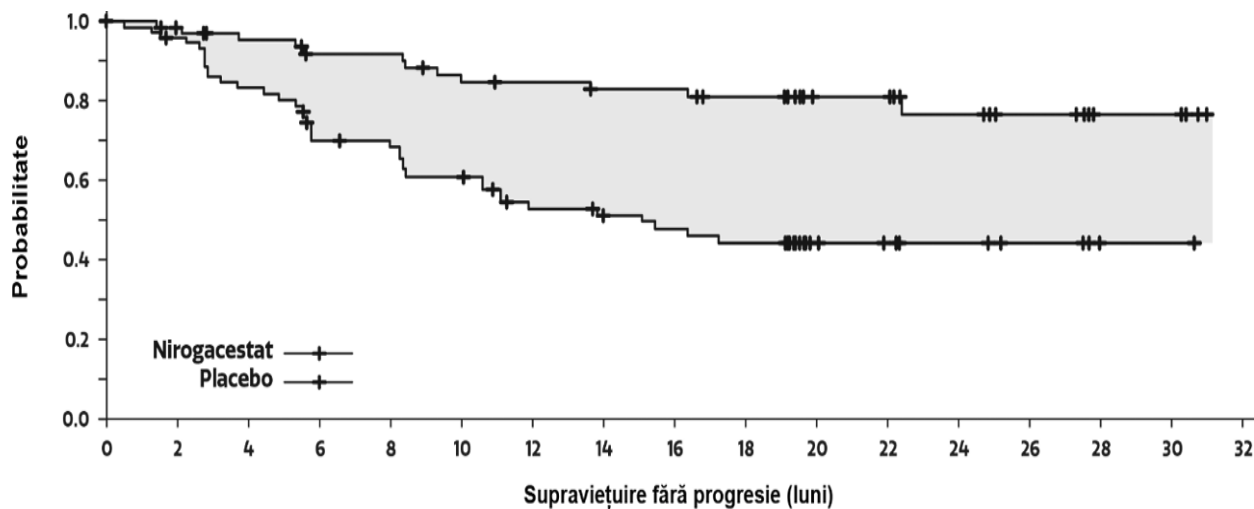


Pentru reevaluarea statutului de medicament orfan, s-au pus la dispoziție datele din **studiul NIR-DT-301** un studiu randomizat, dublu-orb controlat cu placebo, de fază 3 care a evaluat eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea nirogacestat la participanții adulți cu DT progresivă. Acest studiu constă din 2 faze: o fază dublu-orb și o extensie deschisă opțională. Analiza primară pentru faza dublu-orb a fost efectuată pe baza informațiilor înregistrate la data limită 07 aprilie 2022, blocarea finală a bazei de date având loc pe 30 iunie 2022; faza OLE este în curs de desfășurare. Nirogacestat a fost administrat pe cale orală la o doză de 150 mg BID continuu, în cicluri de 28 de zile.

Conform analizei primare, 07 aprilie 2022, un total de 142 de pacienți au fost randomizați la nirogacestat 150 mg BID (n=70) sau placebo (n=72), iar studiul și-a atins obiectivul principal.

PFS mediană nu a putut fi estimată la pacienții cărora li s-a administrat nirogacestat 150 mg BID, deoarece doar o mică proporție de participanți au prezentat progresia bolii în timpul urmării, comparativ cu 15,1 luni în brațul placebo ( $p < 0,001$ ). O îmbunătățire semnificativă statistic și clinic a PFS a fost observată pentru nirogacestat față de placebo, cu o reducere cu 71% a riscului de progresie a bolii sau deces (HR = 0,29; IÎ 95%: 0,15, 0,55;  $p < 0,001$ ). Probabilitatea de a fi fără evenimente la 12 și 24 de luni este în mod constant mai mare pentru nirogacestat comparativ cu placebo, demonstrând un beneficiu clinic susținut în timp.

Fig nr. 2 Graficul Kaplan-Meier al PFS - faza dublu-orb (populație ITT)



Nr. de participanți aflați la risc:

Nirogacestat	70	63	56	52	52	47	46	44	44	41	26	26	17	12	4	4	0
Placebo	72	67	58	47	45	40	32	29	27	25	10	8	6	4	1	1	0

Opțiunile de tratament pentru STS și DT nu au evoluat de la desemnarea orfană în 2019. Pentru pacienții care au DT recidivantă sau recurentă sau pentru pacienții cu DT care nu sunt supuși intervenției chirurgicale sau sunt simptomatici, au fost studiate diverse intervenții medicale (de exemplu, terapie hormonală, AINS, chimioterapie și terapie țintită); deși foarte puține în studiile clinice controlate. În timp ce tratamentul activ cu intervenție chirurgicală, radioterapie și/sau terapie sistemică cu terapie hormonală, AINS, chimioterapie sau inhibitori ai tirozin-kinazei pot fi indicați la pacienții cu progresie persistentă a DT, nu există un standard de îngrijire acceptat pentru pacienții cu DT. Există limitări semnificative asociate cu aceste abordări terapeutice alternative pentru DT, inclusiv o rată ridicată (până la 70%) de recurență a bolii asociată cu intervenția chirurgicală ( Bonvalot et al., 2012), un risc crescut de neoplasme induse asociate cu radioterapia( fi. Kasper et al , 2017b fi. Kasper et al., 2011 Ray et al 2006) și o lipsă de eficacitate și / sau tolerabilitate asociată cu terapiile sistemice (Alman et al., 2020). În plus, chiar și atunci când sunt utilizate aceste terapii alternative, pacienții cu DT progresează adesea. Nirogacestat a arătat beneficii clinice la pacienții la care au eșuat mai multe tratamente anterioare pentru DT ( Kummar et al., 2017). Datele din studii arată că nirogacestat este superior placebo, pe baza PFS și ORR, la pacienții care au primit chimioterapie anterioară.

**Eficacitatea și siguranța nirogacestatului a fost studiată într-un studiu clinic, Studiul DeFi (Fibromatoza Desmoidă)** de fază 3 internațional, multicentric, randomizat (1:1), dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cu tumori desmoide aflate în evoluție Au fost eligibili pacienții cu tumori desmoide confirmate histologic care au progresat cu > 20% conform RECIST v1.1. în termen de 12 luni de la selecție și la care boala aflată în continuă evoluție nu a dus la un risc semnificativ imediat pentru pacient. Randomizarea a fost stratificată în funcție de localizarea tumorii țintă (intra-abdominală sau extra-abdominală) Pacienții cu mai multe tumori țintă, localizate atât intra, cât și extra-abdominal, au fost clasificați în categoria intra-abdominal. Pacienții au primit 150

mg nirogacestat sau placebo pe cale orală de două ori pe zi, în cicluri de 28 de zile, până la progresia bolii, deces sau toxicitate inacceptabilă.

Criteriul principal de evaluare a fost supraviețuirea fără progresie (SFP). Progresia a fost determinată radiografie utilizând RECIST v1.1. printr-o evaluare centralizată, independentă și în regim orb a datelor imagistice, sau evaluată clinic de către investigator și calificată prin revizuire centralizată, independentă și în regim orb, sau prin deces din orice cauză Măsurile suplimentare de eficacitate au inclus rata de răspuns obiectiv (RRO), modificarea față de valoarea inițială a durerii la ciclul 10, modificarea față de valoarea inițială a severității simptomelor specifice tumorii desmoide la ciclul 10, modificarea față de valoarea inițială a funcționării pe rol și a funcționării fizice la ciclul 10 și modificarea față de valoarea inițială a calității generale a vieții la ciclul 10. Durerea a fost măsurată prin media pe 7 zile a elementului nr 3 (adică cea mai mare durere) din Brief Pain Inventory (BPI), versiunea scurtă. Severitatea simptomelor specifice tumorii desmoide și funcționarea fizică au fost măsurate utilizând GOunder/DTRF DEsmoid Symptom/Impact Scale (GODDESS).

Au fost randomizați în total 142 de pacienți: 70 cu nirogacestat și 72 cu placebo în general, vârsta mediană a fost de 34 de ani (interval: de la 18 până la 76); 4% aveau 65 de ani sau mai mult; 65% erau femei; rasa era 83% albă, 6% neagră, 3% asiatică și 8% alta; 73% aveau un status de performanță ECOG (PS) de 0, 27% aveau un ECOG PS de 1 și < 1% aveau un ECOG PS de 2 Douăzeci și trei la sută dintre pacienți au avut boală intra-abdominală sau atât intra- cât și extra-abdominală, iar 77% au avut doar boală extra-abdominală Patruzeci și unu la sută dintre pacienți au avut boală multifocală, iar 59% au avut boală unifocală Dintre cei 105 pacienți cu statut de mutație tumorală somatică cunoscută, 81% aveau o mutație CTNNB1 și 21% aveau o mutație APC. Șaptesprezece la sută dintre pacienți au avut un istoric familial de polipoză adenomatoasă familială (FAP). Douăzeci și trei la sută dintre pacienți nu primiseră niciun tratament anterior, iar 44% primiseră > 3 linii de tratament anterior Tratamentul anterior a inclus terapie sistemică (61%), intervenție chirurgicală (53%) și radioterapie (23%) Treizeci și șase la sută dintre pacienți au fost tratați anterior cu chimioterapie și 33% au fost tratați anterior cu un inhibitor de tirozin kinază. Cincizeci la sută au avut un scor pentru punctul 3 BPI- SF (cea mai mare durere de > 2 la momentul inițial.

Rezultatele privind eficacitatea la populația ITT, care a inclus toți pacienții randomizați, sunt prezentate mai jos. Îmbunătățirile SFP și RRO au fost în favoarea nirogacestat indiferent de caracteristicile inițiale, inclusiv localizarea tumorii și tipul tratamentelor anterioare.

Rezumatul profilului de siguranță Cele mai frecvente reacții adverse sunt: diaree (85%), erupții cutanate tranzitorii (65%), toxicitate ovariană la femeile aflate la vârsta fertilă (60%), greață (59%), oboseală (50%), hipofosfatemie (50%), cefalee (40%) și stomatită (40%).

Cea mai frecvent raportată reacție adversă gravă a fost toxicitatea ovariană (menopauză prematură, 3%). Cele mai frecvente reacții adverse severe au fost diareea (16%) și hipofosfatemia (13%). Întreruperea permanentă a tratamentului cu nirogacestat din cauza unei reacții adverse a avut loc la 19% dintre pacienți. Cele mai frecvente

reacții adverse care au condus la întreruperea tratamentului au fost diareea (5%), toxicitatea ovariană (5%) și creșterea ALT (3%).

Frecvența întreruperii dozei de nirogacestat din cauza reacțiilor adverse a fost de 59%. Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la întreruperea dozei au fost diareea (11%), erupția maculo-papulară (10%), hipofosfatemia (6%) și greața (5%).

Frecvența reducerii dozei de nirogacestat din cauza reacțiilor adverse a fost de 44%. Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la reducerea dozei au fost diareea (9%), erupția maculo-papulară (6%), stomatita (3%) și hipofosfatemia (3%).

În acest studiu clinic care a inclus pacienți cu tumori desmoide progresive, nirogacestatul a demonstrat beneficii semnificative în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii, răspunsul obiectiv, durerea, încărcătura simptomelor specifice bolii, funcționalitatea fizică, funcționalitatea prin rol și calitatea vieții legate de sănătate. Evenimentele adverse au fost în principal de grad scăzut și tranzitorii.

#### **4. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE**

Solicitantul a declarat în formularul de cerere că medicamentul cu DCI NIROGACESTATUM și DC Ogsiveo 150 mg comprimate filmate pentru indicația de la punctul 1.9 în 2 state membre ale Uniunii Europene: Germania și Austria.

#### **6. CALCULUL COSTURILOR TERAPIEI CU DCI NIROGACESTATUM (DC OGSIVEO) PENTRU TRATAMENTUL TUMORII DESMOIDE**

*Doza recomandată* conform RCP este de 150 mg OGSIVEO de două ori pe zi, o doză dimineața și o doză seara. Această doză nu trebuie depășită.

*Doza zilnică minimă* - 100 mg de două ori pe zi, în cazul apariției unor reacții adverse

Conform RCP aprobat, OGSIVEO ca monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori desmoide aflate în evoluție, care necesită tratament sistemic.

*Ajustările dozei la apariția reacțiilor adverse* -. Pentru alte reacții adverse severe sau în cazul reacțiilor adverse care pun viața în pericol, tratamentul cu Ogsiveo trebuie oprit până când reacția se rezolvă până la un grad  $\leq 1$  sau la starea inițială. Tratamentul cu Ogsiveo trebuie reînceput numai la o doză de 100 mg de două ori pe zi și numai după analizarea atentă a beneficiului potențial și a probabilității de reparație a reacției adverse.

Tratamentul cu Ogsiveo trebuie întrerupt permanent în cazul reparației unei reacții adverse severe sau care pune viața în pericol atunci când se efectuează o nouă provocare la doză redusă.

Având în vedere posologia aprobată în RCP, costurile terapii cu OGSIVEO sunt următoarele:

Posologie, Cantitate/an	Preț per UT (lei)	Preț cu amănuntul maximal cu TVA/cutie (lei)	Cost anual (lei)
<b>Doza recomandată:</b> - 2 x 150 mg/zi - 2 x 100 mg/zi temporar, doar în cazul unor reacții adverse <b>Cantitate utilizată: 13,04 CUTII/an)</b>	<b>1737,60</b>	<b>97 305,81</b>	<b>1 268 450,74</b>

## 7. PUNCTAJUL OBȚINUT

*Tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată*

Criteriu	Nr. de puncte
<b>1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</b>	<b>70</b>
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente: a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă; d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.	<b>10</b>
<b>TOTAL</b>	<b>80</b>

Compania Merck România SRL a asigurat în România tratamentul unui pacient cu tumori desmoide la Spitalul Clinic de Urgență "Prof. Agripa Ionescu", în baza Autorizației de folosire a unui medicament ca tratament de ultimă instanță nr. 126, eliberată la data de 13.08.2025.

## 8. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI NIROGACESTATUM și DC OGSIVEO 150 mg comprimate filmate pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **inclusiune necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care

beneficiază asigurării, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, Sublista C, secțiunea C2.

## 9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI NIROGACESTATUM și DC OGSIVEO 150 mg comprimate filmate pentru indicația: „ca monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori desmoide aflate în evoluție, care necesită tratament sistemic”.

### Referințe bibliografice :

1. Constantinidou A, Scurr M, Judson I, Litchman C (2012). *Clinical Presentation of Desmoid Tumors*. (Litchman C, eds). Springer Netherlands: Dordrecht
2. Bektas M, Bell T, Khan S, Tumminello B, Fernandez MM et al. (2023b) *Desmoid Tumors: A Comprehensive Review*. *Adv Ther* 40 (9): 3697-3722
3. Kasper B, Baumgarten C, Garcia J, Bonvalot S, Haas R et al. (2017a) *An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European Consensus Initiative between Sarcoma PATients EuroNet (SPAEN) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG)*. *Ann Oncol* 28 (10): 2399-2408
4. Federman N (2022) *Molecular pathogenesis of desmoid tumor and the role of gamma-secretase inhibition*. *NPJ Precis Oncol* 6 (1): 62
5. Anneberg M, Svane HML, Fryzek J, Nicholson G, White JB et al. (2022) *The epidemiology of desmoid tumors in Denmark*. *Cancer Epidemiol* 77 102114
6. Husson O, Younger E, Dunlop A, Dean L, Strauss DC et al. (2019a) *Desmoid fibromatosis through the patients' eyes: time to change the focus and organisation of care?* *Support Care Cancer* 27 (3): 965-980
7. Garcia-Ortega DY, Martin-Tellez KS, Cuellar-Hubbe M, Martínez-Said H, Álvarez-Cano A et al. (2020) *Desmoid-Type Fibromatosis*. *Cancers* 12 (7): 1851
8. Master SR, Mangia A, Shah C (2025) *Desmoid Tumor [updated 2024 Mar 1]*. In. *Treasure Island, FL: StatPearls Publishing*.
9. Napolitano A, Mazocco A, Spalato Ceruso M, Minelli A, Baldo F et al. (2020) *Recent Advances in Desmoid Tumor Therapy*. *Cancers* (Basel) 12 (8)
10. Zheng C, Huang J, Xu G, Li W, Weng X et al. (2024) *The Notch signaling pathway in desmoid tumor: Recent advances and the therapeutic prospects*. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 1870 (1): 166907.
11. Li X, Cao Y, Li M, Jin F (2018) *Upregulation of HES1 Promotes Cell Proliferation and Invasion in Breast Cancer as a Prognosis Marker and Therapy Target via the AKT Pathway and EMT Process*. *J Cancer* 9 (4): 757-766
12. Rosa F, Martinetti C, Piscopo F, Buccicardi D, Schettini D et al. (2020) *Multimodality imaging features of desmoid tumors: a head-to-toe spectrum*. *Insights into Imaging* 11 (1): 103
13. Fong Y, Rosen PP, Brennan MF (1993) *Multifocal desmoids*. *Surgery* 114 (5): 902-906.
14. Bekers EM, van Broekhoven DLM, van Dalen T, Bonenkamp JJ, van der Geest ICM et al. (2018) *Multifocal occurrence of extra-abdominal desmoid type fibromatosis – A rare manifestation. A clinicopathological study of 6 sporadic cases and 1 hereditary case*. *Annals of Diagnostic Pathology* 35 38-41
15. Gounder MM, Maddux L, Paty J, Atkinson TM (2020) *Prospective development of a patient-reported outcomes instrument for desmoid tumors or aggressive fibromatosis*. *Cancer* 126 (3): 531-539
16. Nieuwenhuis MH, Casparie M, Mathus-Vliegen LM, Dekkers OM, Hogendoorn PC et al. (2011a) *A nation-wide study comparing sporadic and familial adenomatous polyposis-related desmoid-type fibromatoses*. *Int J Cancer* 129 (1): 256-261.
17. Figueredo C, Schiano T (2023) *A Review of the Clinical Presentation, Outcomes, and Treatments of Patients Having Desmoid Tumors*. *Gastro Hep Advances* 2 (4): 588-600.
18. Fournier V, Vansimaey C, Le Borgne M-A, Krieger A-E, Flahault C (2024) *Representations of illness and treatments in patients with desmoid tumors: A thematic content analysis of a qualitative study*. *European Journal of Oncology Nursing* 71 102644.
19. Riedel RF, Agulnik M (2022) *Evolving strategies for management of desmoid tumor*. *Cancer* 128 (16): 3027-3040.
20. Kasper B, Baldini EH, Bonvalot S, Callegaro D, Cardona K et al. (2024a) *Current Management of Desmoid Tumors: A Review*. *JAMA Oncol* 10 (8): 1121-1128
21. *Desmoid Tumor Research Foundation (Web Page) DTRF. About Desmoid Tumors. Diagnosis. . Updated 2025. Available online at: <https://dtrf.org/about-desmoid-tumors/diagnosis/#:~:text=Imaging%20of%20Desmoid%20Tumors&text=MRI%20have%20superior%20soft%20tissue,on%20the%20Treatment%20%26%20Monitoring%20page>. Accessed: June 6, 2025.*

22. Kasper B, Strobel P, Hohenberger P (2011) *Desmoid tumors: clinical features and treatment options for advanced disease.* *Oncologist* 16 (5): 682-693.
23. Bell T, Khan S, Tumminello B, Bektas M, Heyes C et al. (2022) *Patient burden of illness associated with desmoid tumors.* 2022 *Desmoid Tumor Research Foundation (DTRF) Annual Meeting.* Philadelphia, Pennsylvania
24. Penel N, Coindre JM, Bonvalot S, Italiano A, Neuville A et al. (2016) *Management of desmoid tumours: A nationwide survey of labelled reference centre networks in France.* *Eur J Cancer* 58 90-96.
25. Nieuwenhuis MH, Lefevre JH, Bülow S, Järvinen H, Bertario L et al. (2011b) *Family History, Surgery, and APC Mutation Are Risk Factors for Desmoid Tumors in Familial Adenomatous Polyposis: An International Cohort Study.* *Diseases of the Colon & Rectum* 54 (10): 1229-1234.
26. Ballo MT, Zagars GK, Pollack A, Pisters PW, Pollack RA (1999) *Desmoid tumor: prognostic factors and outcome after surgery, radiation therapy, or combined surgery and radiation therapy.* *J Clin Oncol* 17 (1): 158-167.
27. Fernandez MM, Bell T, Tumminello B, Khan S, Zhou S et al. (2023) *Disease and economic burden of surgery in desmoid tumors: a review.* *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 23 (6): 607-618.
28. FDA (2018b) *Food and Drug Administration. OGSIVEO (nirogacestat) Orphan Designation Status for treatment of desmoid tumor (aggressive fibromatosis).* Accessed March 19, 2025. Available from <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/detailedIndex.cfm?cfgridkey=636518>.
29. NHS Scotland (2022) *National Health Service Scotland. Proforma: evidence to support SMC ultra-orphan status.* May 2022. Data on file.
30. Orphanet Report Series (2019) *Rare Diseases collection. Prevalence and incidence of rare diseases: bibliographic data.* Available from [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_diseases.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_diseases.pdf).
31. Orphanet Report Series (2024) *Rare Diseases collection. Prevalence and incidence of rare diseases: bibliographic data.* Available from [https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf).
32. SpringWorks Therapeutics (2019) *EMA application for orphan medicinal product designation: Nirogacestat.* Submission ID: EMA/OD/0000006235. Sections A to E (scientific part). 14 May 2019 - Draft 2. Data on file.
33. Skubitz KM (2017) *Biology and Treatment of Aggressive Fibromatosis or Desmoid Tumor.* *Mayo Clin Proc* 92 (6): 947-964.
34. Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA, Ravi V, Attia S et al. (2018) *Sorafenib for Advanced and Refractory Desmoid Tumors.* *N Engl J Med* 379 (25): 2417-2428.
35. *Desmoid Tumor Working Group (2020) The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients.* *Eur J Cancer* 127 96-107.
36. Orphanet Report Series (2024) *Rare Diseases collection. Prevalence and incidence of rare diseases: bibliographic data.* Available from [https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf).
37. Kasper B, Gounder M, Hernandez L, Baumgarten C, Ratan R (2024c) *Capturing Patient Voice to Improve Outcomes That Matter to Patients with Desmoid Tumor.* *Cancer Manag Res* 16 617-628.
38. Timbergen MJM, van de Poll-Franse LV, Grünhagen DJ, van der Graaf WT, Sleijfer S et al. (2018) *Identification and assessment of health-related quality of life issues in patients with sporadic desmoid-type fibromatosis: a literature review and focus group study.* *Qual Life Res* 27 (12): 3097-3111.
39. DTRF (2025) *Desmoid Tumor Research Foundation. About Desmoid Tumors. Treatment & Monitoring.* Accessed on June 20, 2025. Available from: <https://dtrf.org/about-desmoid-tumors/treatment-monitoring/>.
40. Huang K, Hong R, Luo L, Zhao H, Wang Y et al. (2023) *Efficacy and safety of different thermal ablative therapies for desmoid-type fibromatosis: a systematic review and meta-analysis.* *Quant Imaging Med Surg* 13 (10): 6683-6697.
41. Zhang Z, Shi J, Yang T, Liu T, Zhang K (2021) *Management of aggressive fibromatosis.* *Oncol Lett* 21 (1): 43.
42. Goldberg D, Woodhead G, Hannallah J, Young S (2023) *Role of the Interventional Radiologist in the Treatment of Desmoid Tumors.* *13 (3): 645.*
43. Tsukamoto S, Takahama T, Mavrogenis AF, Tanaka Y, Tanaka Y et al. (2023) *Clinical outcomes of medical treatments for progressive desmoid tumors following active surveillance: a systematic review.* *Musculoskelet Surg* 107 (1): 7-18.
44. Penel N, Le Cesne A, Bui BN, Perol D, Brain EG et al. (2011) *Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors): an FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up.* *Ann Oncol* 22 (2): 452-457.
45. Emori M, Matsumoto Y, Murahashi Y, Yoshida M, Nishida Y (2021) *Efficacy and safety of cyclooxygenase 2 inhibitors for desmoid tumor management: a systematic review.* *Nagoya J Med Sci* 83 (4): 673-681.
46. Abraham J, Staffurth J (2016) *Hormonal therapy for cancer.* *Medicine* 44 (1): 30-33.
47. Costa PA, Arora A, Fernandez Y, Yi I, Bakkila B et al. (2025) *Sorafenib or anthracycline-based chemotherapy for progressive desmoid tumors.* *Cancer* 131 (1): e35647.
48. Smith A (2024) *Germany Approves Off-Label Use of Sorafenib for Advanced Desmoid Tumors.* Accessed January 2025. Available from <https://www.navhindaily.com/article/22691/germany-approves-off-label-use-of-sorafenib-for-advanced-desmoid-tumors>.
49. Garg V, Gangadharaiyah BB, Rastogi S, Upadhyay A, Barwada et al. (2023) *Efficacy and tolerability of sorafenib in desmoid-type fibromatosis: A need to review dose.* *Eur J Cancer* 186 142-150.
50. Schampers D, Decruyenaere A, Jacobs C, Lapeire L (2024) *Real-life experience with sorafenib for advanced and refractory desmoid-type fibromatosis.* *Acta Oncologica* 63 (1): 607-611



51. Chugh R, Wathen JK, Patel SR, Maki RG, Meyers PA et al. (2010) Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: Results of a phase II multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial. *Clin Cancer Res* 16 (19): 4884-4891.
52. Jo JC, Hong YS, Kim KP, Lee JL, Lee J et al. (2014) A prospective multicenter phase II study of sunitinib in patients with advanced aggressive fibromatosis. *Invest New Drugs* 32 (2): 369-376.
53. Kasper B, Gruenwald V, Reichardt P, Bauer S, Rauch G et al. (2017b) Imatinib induces sustained progression arrest in RECIST progressive desmoid tumours: Final results of a phase II study of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG). *Eur J Cancer* 76 60-67.
54. Ingle KM, Burtenshaw SM, Theobalds NC, White LM, Blackstein ME et al. (2019) Clinical benefit of methotrexate plus vinorelbine chemotherapy for desmoid fibromatosis (DF) and correlation of treatment response with MRI. *Cancer Med* 8 (11): 5047-5057.
55. Toulmonde M, Pulido M, Ray-Coquard I, Andre T, Isambert N et al. (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. *Lancet Oncol* 20 (9): 1263-1272.
56. Gennatas S, Chamberlain F, Smrke A, Stewart J, Hayes A et al. (2020) A Timely Oral Option: Single-Agent Vinorelbine in Desmoid Tumors. *The Oncologist* 25 (12): e2013-e2016.
57. Mir O, Honoré C, Chamseddine AN, Dômont J, Dumont SN et al. (2020) Long-term Outcomes of Oral Vinorelbine in Advanced, Progressive Desmoid Fibromatosis and Influence of CTNNB1 Mutational Status. *Clin Cancer Res* 26 (23): 6277-6283.
58. Kwon J, Lee JH, Lee YH, Lee J, Ahn JH et al. (2022) Whole-Genome and Transcriptome Sequencing Identified NOTCH2 and HES1 as Potential Markers of Response to Imatinib in Desmoid Tumor (Aggressive Fibromatosis): A Phase II Trial Study. *Cancer Res Treat* 54 (4): 1240-1255.
59. Noujaim J, Gupta AA, Holloway CL, Saleh R, Srikanthan A et al. (2024) Real-world experience of pazopanib and sorafenib in patients with desmoid tumors: A CanSaRCC multi-center study. *Eur J Cancer* 205 114119.
60. Kummur S, Bui N, Messersmith WA, Whiting J, Portnoy M et al. (2025) Nirogacestat—the pathway to approval of the first treatment for desmoid tumors, a rare disease. *Ther Adv Rare Dis* 6 26330040251317546.
61. SpringWorks Therapeutics (2025b) SpringWorks Summary of Product Characteristics (SmPC): OGSIVEO (nirogacestat) CHMP Final Opinion. June 24, 2025. Data on file
62. RCP Ogsiveo [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250814166861/aux\\_166861\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250814166861/aux_166861_ro.pdf)
63. EPAR Ogsiveo [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ogsiveo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ogsiveo-epar-public-assessment-report_en.pdf)
64. EMA Orphan designation Ogsiveo [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191017146144/dec\\_146144\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191017146144/dec_146144_ro.pdf)
65. H.G. Nr. 720/2008 republicată
66. O.M.S. 5994/2024, actualizat.
67. IQWiG [https://www.iqwig.de/download/g25-29\\_nirogacestat\\_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g25-29_nirogacestat_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf)
68. GBA <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1271/#beschluesse>

Raport finalizat la data de 20.03.2026

**Director General DGIF**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU**

**Sef Serviciu SETS**  
**Farm. sp. Octavian MATEI**