



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Ogsiveo (nirogacestat)
we wskazaniu:
w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów
z postępującymi guzami desmoidalnymi, którzy
wymagają leczenia ogólnoustrojowego

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2026

Nr: OTLI.425.1.2025.15
Data ukończenia: 20.02.2026

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślenia danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

² podstawa prawna zakreślenia w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Wykaz wybranych skrótów

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AF	agresywna fibromatoza (ang. <i>aggressive fibromatosis</i>)
ALAT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine transaminase</i>)
API	średni wynik intensywności bólu (ang. <i>Average Pain Intensity</i>)
ASCO	(ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate transaminase</i>)
bd	brak danych
BOR	najlepsza odpowiedź całkowita (ang. <i>best overall response</i>)
BPI-SF	skala skróconego kwestionariusza bólu (ang. <i>Brief Pain Inventory Short Form</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
DB	podwójne zaślepienie (ang. <i>double-blind</i>)
DCR	wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
DT	guzy desmoidalne (ang. <i>desmoid tumours</i>)
DTIS	skala wpływu guza desmoidalnego (ang. <i>Desmoid Tumor Impact Scale</i>)
DTSS	skala objawów guza desmoidalnego (ang. <i>Desmoid Tumor Symptom Scale</i>)
DTWG	(ang. <i>Desmoid Tumor Working Group</i>)
ECOG	(ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
EORTC QLQ-C30	kwestionariusz jakości życia – Core 30 Europejskiej Organizacji ds. Badań i Leczenia Raka (ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FM	Fundusz Medyczny
GODDESS	(ang. <i>Gounder/Desmoid Tumor Research Foundation Desmoid Symptom/Impact Scale</i>)
GS	gamma sekretaza (ang. <i>gamma secretase</i>)
GHS/QoL	globalny stan zdrowia/jakość życia (ang. <i>Global Health Status/Quality of Life</i>)
HR	współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
IRT	Technologia Interaktywnej Reakcji (ang. <i>Interactive Response Technology</i>)
LS	metoda najmniejszych kwadratów (ang. <i>least squares</i>)
LSMD	średnia różnica z najmniejszych kwadratów (ang. <i>least squares mean difference</i>)
NCCN	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)

NE	nie do oszacowania (ang. <i>not estimable</i>)
NICD	domena wewnątrzkomórkowa Notch (ang. <i>Notch intracellular domain</i>)
NICE	(ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i>)
OLE	przedłużona faza otwarta (ang. <i>open-label extension</i>)
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OT	toksyczność jajników (ang. <i>ovarian toxicity</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PR	częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>)
PROs	wyniki raportowane przez pacjentów (ang. <i>patient reported outcomes</i>)
PSURs	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SD	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)
TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)
TKI	inhibitory kinaz tyrozynowych (ang. <i>tyrosine kinase inhibitors</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
Podsumowanie	7
1. Przedmiot analizy	8
1.1. Informacje podstawowe	8
1.2. Szczegółowe warunki stosowania.....	9
1.2.1. Przeciwwskazania	9
1.2.2. Diagnostyka	9
1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji	9
1.2.2.2. Monitorowanie.....	9
1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy.....	10
2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	11
2.1. Problem zdrowotny.....	11
2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	12
2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	12
2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	13
2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	13
3. Wielkość populacji docelowej.....	15
3.1. Szacowanie wielkości populacji	15
3.1.1. Opis metodyki	15
3.1.2. Wyniki oszacowań	15
3.2. Podsumowanie szacowania populacji.....	15
4. Dowody naukowe	17
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	17
4.2. Opis badań	18
4.2.1. Opis komparatora	20
4.2.2. Opis punktów końcowych	20
4.3. Kryteria populacji docelowej.....	20
4.4. Ocena jakości badań.....	21
4.5. Podsumowanie materiału dowodowego.....	21
5. Ocena siły interwencji.....	22
5.1. Ocena skuteczności klinicznej	22
5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania	23
5.3. Ograniczenia analizy klinicznej	25
5.4. Podsumowanie siły interwencji	25
6. Ocena wpływu na budżet.....	29
6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora	29

6.1.1.	Założenia	29
6.1.2.	Wyniki	29
6.2.	Wpływ na budżet Funduszu Medycznego.....	29
6.2.1.	Założenia	29
6.2.2.	Wyniki	30
6.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	30
6.4.	Ograniczenia oceny wpływu na budżet.....	30
6.5.	Podsumowanie oceny wpływu na budżet	31
7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	32
8.	Źródła.....	34
9.	Załączniki.....	35
9.1.	Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	35
9.2.	Strategia wyszukiwania	36
9.3.	Diagram selekcji publikacji	38
9.4.	Kryteria populacji docelowej.....	39
9.5.	Ocena jakości badań.....	42
9.6.	Strategia wyszukiwania HTA.....	42
9.7.	Diagram selekcji publikacji HTA.....	43

Podsumowanie

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne w przedmiotowym wskazaniu obejmują nirogacestat, inhibitory kinaz tyrozynowych (sorafenib, imatynib i pazopanib), chemioterapię (metotreksat i/lub winorelbina/winblastyna, doksorubicyna liposomalna, doksorubicyna i/lub dakarbazyna), NLPZ i terapię hormonalną.
- Aktualnie w Polsce w leczeniu guzów desmoidalnych refundowana jest tylko chemioterapia.

2. Siła interwencji (nirogacestat vs placebo) na podstawie badania DeFi

- Skuteczność:
 - jakość życia (PROs) – dla wszystkich analizowanych domen różnice wyników osiągnęły istotność statystyczną w cyklu 10.:
 - skala objawów guza desmoidalnego (DTSS): LSMD -1,567; $p < 0,001$;
 - skala wpływu guza desmoidalnego (DTIS): LSMD -0,706; $p < 0,001$;
 - średni wynik intensywności bólu wg. skali skróconego kwestionariusza bólu (BPI-SF API): LSMD: -1,342; $p < 0,001$;
 - EORTC QLQ-C30 ogólny stan zdrowia/jakość życia (GHS/QoL): LSMD: 11,401; $p = 0,006$;
 - EORTC QLQ-C30 w zakresie funkcjonowania fizycznego: LSMD: 14,368; $p < 0,001$;
 - EORTC QLQ-C30 w zakresie funkcjonowania społecznego: LSMD: 18,884; $p < 0,001$;
 - przeżycie wolne od progresji: mediana PFS – nie osiągnięto vs 15,1 mies. – różnica istotna statystycznie ($HR = 0,29$, $p < 0,001$); szacowany PFS po 12 mies. – 84,7% vs 52,8%, po 24 mies. – 76,4% vs 44,0%;
 - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR): 41% vs 8% – różnica istotna statystycznie ($p < 0,001$);
 - wskaźnik kontroli choroby (DCR): 91% vs 85% – brak istotnej statystycznie różnicy ($p = 0,218$);
 - czas trwania odpowiedzi: mediana DOR i wskaźnik po 12 mies. – nie osiągnięto w obu grupach;
 - Faza OLE – szacowany PFS po 36 i 48 mies. – 78,8%; ORR po 36 mies. 44,3%, po 48 mies. 45,7%.
- Bezpieczeństwo
 - TEAEs stopnia ≥ 3 . i SAEs występowały częściej w ramieniu nirogacestatu (55% i 20%) niż placebo (17% i 11%);
 - odnotowano jeden przypadek TEAEs prowadzącego do śmierci (w ramieniu placebo);
 - najczęściej zgłaszane TEAEs w grupie nirogacestatu to biegunka (84% vs 35%), mdłości (54% vs 39%) i zmęczenie (51% vs 36%);
 - zmniejszenie dawki z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano częściej u pacjentów w ramieniu nirogacestatu (42%) niż placebo (0%);
 - u 75% kobiet w wieku rozrodczym, w ramieniu nirogacestatu, wystąpiła toksyczność jajników.

3. Jakość dowodów naukowych badania DeFi

- Badanie III fazy.
- Ocena jakości badania wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration: niskie ryzyko (5/5).
- Do głównych ograniczeń badania należą:
 - krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji: 19 mies. vs 11 mies.), a dane pochodzące z fazy OLE są ograniczone;
 - brak punktu końcowego odnoszącego się do przeżycia, a dane dotyczące PFS są niedojrzałe.
 - wyniki dotyczące jakości życia analizowano przy zastosowaniu różnicy średnich obliczonej metodą najmniejszych kwadratów.

4. Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 30.
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 30.
- Szacowana populacja w drugim roku: 60.

1. Przedmiot analizy

1.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Ogsiveo 50 mg pomarańczowe tabletki powlekane – zawiera 50 mg nirogacestatu (w postaci nirogacestatu dibromowodorku): op. 120 tab., GTIN: brak; op. 180 tab., GTIN: brak Ogsiveo 100 mg jasnopomarańczowe tabletki powlekane – zawiera 100 mg nirogacestatu (w postaci nirogacestatu dibromowodorku), op. 56 tab., GTIN: brak Ogsiveo 150 mg żółto-pomarańczowe tabletki powlekane - zawiera 150 mg nirogacestatu (w postaci nirogacestatu dibromowodorku), op. 56 tab., GTIN: brak
Substancja czynna	nirogacestat
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Ogsiveo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującymi guzami desmoidalnymi, którzy wymagają leczenia ogólnoustrojowego. <u>ICD-10: D48.1</u> <u>ICD-11: 2F7C, XH13Z3</u> <u>Kod ORPHA: 873</u>
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Dawkowanie	Zalecana dawka to 150 mg produktu leczniczego Ogsiveo dwa razy na dobę, jedna dawka rano i jedna dawka wieczorem. Nie należy przekraczać tej dawki.
Droga podania	doustne
Mechanizm działania	Nirogacestat jest odwracalnym i niekompetycyjnym inhibitorem gamma sekretazy, który blokuje proteolityczną aktywację receptora Notch. Nirogacestat jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 i jest substratem glikoproteiny P (P-gp). Wykazano, że nirogacestat hamuje szlak Notch poprzez hamowanie gamma sekretazy (ang. <i>gamma secretase</i> , GS), co zapobiega proteolitycznemu rozszczepieniu domeny wewnątrzkomórkowej Notch (ang. <i>Notch intracellular domain</i> , NICD), prowadząc do obniżenia ekspresji genów docelowych Notch HES1 i C-MYC, co skutkuje zahamowaniem wzrostu nowotworu. Wykazano, że nirogacestat hamuje szlak Notch w guzach desmoidalnych (ang. <i>desmoid tumours</i> , DT) poprzez hamowanie sygnalizacji NICD i ekspresji HES1 w dalszej części szlaku.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe Kod ATC: L01XX81
Status leku sierocego	TAK (EU/3/19/2214 z dnia 17.10.2019 r.)
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt poddany dodatkowemu monitorowaniu. Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przedłożenia okresowego raportu o bezpieczeństwie produktu leczniczego (ang. <i>periodic safety update report</i> , PSUR).
Data dopuszczenia do obrotu	14.08.2025 r. EU/1/25/1932/001 – 50 mg, 120 tab. EU/1/25/1932/002 – 50 mg, 180 tab. EU/1/25/1932/003 – 100 mg, 56 tab. EU/1/25/1932/004 – 150 mg, 56 tab.
Podmiot odpowiedzialny	SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, Hamilton House, 28 Fitzwilliam Place, Dublin 2, D02 P283, Irlandia

Źródło: EPAR, Assessment report Ogsiveo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ogsiveo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 06.11.2025], ChPL Ogsiveo https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ogsiveo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 06.11.2025].

Nirogacestat jest odwracalnym i niekompetycyjnym inhibitorem gamma sekretazy, który blokuje proteolityczną aktywację receptora Notch. Nirogacestat jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 i jest substratem glikoproteiny P (P-gp). Mechanizm działania nirogacestatu jest odmienny od innych substancji stosowanych w leczeniu pacjentów w ocenianym wskazaniu.

1.2. Szczegółowe warunki stosowania

1.2.1. Przeciwwskazania

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Ogsiveo przeciwwskazaniem są:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (rdzeń tabletki: celuloza mikrokryształiczna, laktoza jednowodna, karboksymetyloskrobia sodowa, magnezu stearynian; otoczka tabletek: kopolimer szczepiony makroglu i alkoholu poli(winylowego) (E 1209), talk (E553b), tytanu dwutlenek (E171), glicerolu monokaprylokapronian typu 1/mono/diglicerydy (E471), alkohol poliwinylowy - częściowo hydrolizowany (E1203), żółcień FD&C nr 6/żółcień pomarańczowa FCF lak aluminiowy (E110), żelaza tlenek żółty (E172));
- ciąża;
- u kobiet w wieku rozrodczym niestosowanie wysoce skutecznej antykoncepcji;
- karmienie piersią;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- ciężkie zaburzenia czynności nerek.

1.2.2. Diagnostyka

1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL i EPAR Ogsiveo diagnostyka przy kwalifikacji pacjentów powinna obejmować:

- test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;
- próby wątrobowe (ALAT, AspAT);
- oznaczenie stężenia fosforanów i potasu;
- ocenę histologiczną zmiany;
- ocenę wielkości zmiany zgodnie z kryteriami RECIST v1.1.;
- badanie EKG;
- ocenę czynności narządów i szpiku kostnego.

1.2.2.2. Monitorowanie

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL i EPAR Ogsiveo, pacjentów podczas leczenia nirogacestatem należy monitorować pod kątem:

- występowania biegunki (pacjenci, u których wystąpi biegunka podczas leczenia nirogacestatem, powinni być monitorowani i leczeni przeciwbiegunkowymi produktami leczniczymi);
- reakcji skórnych przez cały okres leczenia i leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi;
- zmian w regularności cyklu miesięczkowego lub rozwoju objawów niedoboru estrogenów, w tym uderzeń gorąca, nocnych potów i suchości pochwy;
- zmniejszenia stężenia fosforanów i potasu;
- nieprawidłowego działania wątroby (ALAT, AspAT);
- wystąpienia zmian nowotworowych skóry;
- zająścia w ciążę (zwłaszcza w przypadku kobiet w wieku rozrodczym, u których wystąpił brak miesiączki podczas leczenia nirogacestatem).

1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Ogsiveo jest zarejestrowany we wskazaniu do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującymi guzami desmoidalnymi, którzy wymagają leczenia ogólnoustrojowego.

Nirogacestat jest odwracalnym i niekompetycyjnym inhibitorem gamma sekretazy, który blokuje proteolityczną aktywację receptora Notch. Nirogacestat jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 i jest substratem glikoproteiny P (P-gp). Mechanizm działania nirogacestatu jest odmienny od innych substancji stosowanych w leczeniu pacjentów w ocenianym wskazaniu.

Ogsiveo posiada status leku sierocego i jest poddany dodatkowemu monitorowaniu. Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

2.1. Problem zdrowotny³

ICD-10:

D48.1 – Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki łącznej i innych tkanek miękkich

ICD-11:

2F7C – Nowotwory o nieokreślonym zachowaniu tkanki łącznej lub innych tkanek miękkich

XH13Z3 – Agresywna włókniakowatość (fibromatoza)

Kod ORPHA:

873 – Guz desmoidalny

Guzy desmoidalne (ang. *desmoid tumours*, DT), zwane również agresywną fibromatozą (ang. *aggressive fibromatosis*, AF), są rzadkimi, miejscowo agresywnymi, wolno rosnącymi guzami tkanek miękkich, które mogą powodować silny ból, upośledzenie funkcji, uszkodzenie nerwów oraz niedrożność lub perforację jelit poprzez naciekanie.

Większość przypadków DT występuje spontanicznie u osób dorosłych i jest związana z mutacją w genie β -kateniny. DT najczęściej występuje u osób w wieku od 15 do 60 lat, ze szczytem zachorowań w wieku około 30 lat, a częstość występowania u kobiet jest 2-3 razy większa niż u mężczyzn. W UE częstość zachorowań na DT wynosi ok. 3 do 5 przypadków na milion mieszkańców rocznie w populacji ogólnej. Na podstawie danych z Danii liczbę chorych z DT szacuje się na około 3-4 razy większą niż częstość zachorowań.

DT obejmują guzy tkanek miękkich powstające w dowolnej części ciała w różnych rodzajach tkanki łącznej, w tym w mięśniach i powięzi rozciągnowej. Najczęstsze pierwotne lokalizacje nowotworów obejmują ściany brzucha, kończyny, obręcze i obszary krezki. DT są związane z podwyższonym odsetkiem nawrotów miejscowych po operacji, pomimo rozległych resekcji. Przebieg kliniczny DT może być nietypowy i niejednorodny, charakteryzujący się nie tylko wzrostem guza, proliferacją i progresją choroby, ale także stabilizacją i samoistną remisją.

Pacjenci z DT z mutacjami β -kateniny mają niższy wskaźnik przeżycia bez nawrotu choroby w ciągu 5 lat niż pacjenci z nowotworami typu dzikiego. Częstość występowania DT jest około 800- do 1000-krotnie wyższa u pacjentów z rodzinną polipowatością gruczolakowatą (ang. *familial adenomatous polyposis*, FAP). DT związane z FAP są zazwyczaj większe, mają wieloogniskowy wzór rozmieszczenia, wykazują bardziej agresywne zachowanie kliniczne i wiążą się z większym ryzykiem nawrotu w porównaniu z DT sporadycznym.

Obecnie w UE nie ma zatwierdzonych terapii stosowanych w leczeniu DT, nie ma też złotego standardu opieki. Opcje leczenia różnią się w zależności od pacjenta, a ich wyniki zależą m.in. od wielkości i lokalizacji guza.

Aktywna obserwacja jest obecnie zalecana jako pierwsze postępowanie w DT. W przeszłości chirurgia była preferowaną metodą leczenia zlokalizowanych, pozabrzuszných guzów DT o niewielkiej objętości. Obecnie operacja zalecana jest wyłącznie u pacjentów z guzami ściany brzucha, którzy wymagają aktywnego leczenia, ponieważ guzy te charakteryzują się niewielkim obciążeniem klinicznym i ryzykiem nawrotu; operacja nie jest zalecana w leczeniu guzów w innych lokalizacjach.

Radioterapia jest stosowana zarówno w leczeniu uzupełniającym po operacji, jak i w leczeniu pierwotnym, głównie w przypadku nowotworów poza jamą brzuszną. Krioablacja wydaje się być skuteczną metodą leczenia

³ EPAR Ogsiveo.

w przypadku miejscowej kontroli guzów poza jamą brzuszną o małych i średnich rozmiarach, ale ma ograniczoną przydatność u pacjentów z dużymi guzami w pobliżu ważnych struktur i nie jest powszechnie dostępna.

Badano różne terapie systemowe u pacjentów z nawrotowym lub powracającym DT, u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego lub radioterapii, lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować uszkodzenia (w tym chemioterapię [np. opartą na antracyklinach], inhibitory kinaz tyrozynowych [np. imatynib, sorafenib i pazopanib], niesteroidowe leki przeciwzapalne i terapię hormonalną).

2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- Desmoid Tumor Working Group, DTWG (<https://www.desmoidtumors.com/hcp/management>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 07.11.2025 r., a zaktualizowano w dniu 09.02.2026 r. Odnaleziono cztery dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. leczenie dorosłych pacjentów z postępującymi guzami desmoidalnymi, którzy wymagają leczenia ogólnoustrojowego. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 9.1.

Podsumowanie

Substancja czynna nirogacestat jest zalecana w ocenianym wskazaniu wg amerykańskich wytycznych z 2024 r. (DTWG 2024, jako nowa terapia ogólnoustrojowa – wysoka jakość dowodów zgodnie z GRADE) i z 2026 r. (NCCN 2026 ver. 1.2026, kat.1). Dokument ESMO 2021 został opublikowany przed datą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Ogsiveo na terenie UE.

Polskie wytyczne z 2022 r. (PTOK 2022) wskazują leczenie systemowe u pacjentów z rozległymi zmianami. W ramach leczenia farmakologicznego zalecane są NLPZ (III, 2B), leki hormonalne (IV, 2B), chemioterapia (z reguły z zastosowaniem antracyklin lub winblastyny/winorelbiny z metotreksatem) czy inhibitory wielokinazowe, tj. sorafenib (II, 2A), pazopanib czy imatynib. Wytyczne europejskie (ESMO 2021) u pacjentów, którym zalecana jest terapia ogólnoustrojowa zaleca się chemioterapię (w niskich dawkach, np. schemat metotreksat/winblastyna lub w pełnej dawce np. doksorubicyna liposomalna), inhibitory kinaz tyrozynowych (sorafenib, kat. II B; pazopanib; imatynib), terapię hormonalną (np. tamoksyfen, toremifen), niesteroidowe leki przeciwzapalne czy interferon.

Amerykańskie wytyczne z 2024 r. (DTWG 2024) w ramach terapii systemowej zalecają inhibitory kinaz tyrozynowych (sorafenib, wysoka jakość dowodów zgodnie z GRADE; pazopanib, bardzo niska jakość dowodów zgodnie z GRADE), chemioterapię (np. metotreksat i/lub winorelbina czy doksorubicyna liposomalna, bardzo niska jakość dowodów zgodnie z GRADE).

Zgodnie z wytycznymi NCCN 2026 preferowane schematy leczenia jako terapia ogólnoustrojowa w leczeniu DT to m.in. inhibitory kinaz tyrozynowych: sorafenib (kat. 1) imatynib i pazopanib (kat. 2A) czy chemioterapia (metotreksat i winorelbina/winblastyna, doksorubicyna liposomalna, czy doksorubicyna i/lub dakarbazyna).

Wnioski

Według wytycznych klinicznych leczenie pacjentów w ocenianym wskazaniu obejmuje terapię z wykorzystaniem m.in. nirogacestatu, inhibitorów kinaz tyrozynowych (sorafenib, imatynib i pazopanib), chemioterapii (metotreksat i/lub winorelbina/winblastyna, doksorubicyna liposomalna, doksorubicyna i/lub dakarbazyna), NLPZ czy leków hormonalnych.

2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Ogsiveo i substancja czynna nirogacestat nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - aktywna obserwacja;
 - chirurgia (wyłącznie u pacjentów z guzami ściany brzucha);
 - radioterapia;
 - krioablacja;
 - chemioterapia: np. oparta na antracyklinach;
 - inhibitory kinaz tyrozynowych: np. imatynib, sorafenib, pazopanib;
 - niesteroidowe leki przeciwzapalne;
 - terapia hormonalna;
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - **nirogacestat**;
 - inhibitory kinaz tyrozynowych: sorafenib, pazopanib, imatynib;
 - chemioterapia: np. metotreksat i/lub winorelbina, doksorubicyna liposomalna, metotreksat/winblastyna, doksorubicyna i/lub dakarbazyna;
 - terapia hormonalna: np. tamoksyfen, toremifen;
 - niesteroidowe leki przeciwzapalne;
 - interferon.
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: brak.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2025 r.⁴ we wskazaniu: guzy desmoidalne (ICD-10: D48.1) refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak;

Komentarz Analityków

Spośród NLPZ dostępnych w refundacji aptecznej, ketoprofen jest refundowany pozarejestacyjnie w leczeniu bólu w przebiegu chorób nowotworowych – w przypadkach innych niż określone w ChPL. Natomiast w ramach terapii hormonalnej tamoksyfen jest refundowany we wskazaniu nowotwory złośliwe, co może obejmować leczenie pacjentów z DT.

- w ramach programu lekowego: brak;
- w ramach chemioterapii: bleomycyna, cisplatyna, cyklofosamid, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, metotreksat, winkrystyna, winorelbina.

2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Guzy desmoidalne (ang. *desmoid tumours*, DT), zwane również agresywną fibromatozą (ang. *aggressive fibromatosis*, AF), są rzadkimi, miejscowo agresywnymi, wolno rosnącymi guzami tkanek miękkich, które mogą powodować silny ból, upośledzenie funkcji, uszkodzenie nerwów oraz niedrożność lub perforację jelit poprzez naciekanie.

Obecnie w UE nie ma zatwierdzonych stosowanych w leczeniu DT, nie ma też złotego standardu opieki. Opcje leczenia różnią się w zależności od pacjenta, a ich wyniki zależą m.in. od wielkości i lokalizacji guza. Stosowane są m.in. chirurgia (u pacjentów z guzami ściany brzucha), radioterapia, krioablacja, chemioterapia, inhibitory kinaz tyrozynowych, niesteroidowe leki przeciwzapalne i terapia hormonalna.

Według wytycznych klinicznych leczenie pacjentów w ocenianym wskazaniu obejmuje terapię z wykorzystaniem m.in. nirogacestatu, inhibitorów kinaz tyrozynowych (sorafenib, imatynib i pazopanib), chemioterapii (metotreksat

⁴ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> [dostęp: 09.02.2026].

i/lub winorelbina/winblastyna, doksorubicyna liposomalna, doksorubicyna i/lub dakarbazyna), NLPZ czy leków hormonalnych.

Produkt leczniczy Ogsiveo i substancja czynna nirogacestat nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

W Polsce aktualnie jedyną opcją terapeutyczną refundowaną dla pacjentów w przedmiotowym wskazaniu jest chemioterapia. Zalecane przez wytyczne inhibitory kinaz tyrozynowych, NLPZ czy leki hormonalne nie są zarejestrowane we wskazaniu do stosowania w leczeniu DT.

3. Wielkość populacji docelowej

3.1. Szacowanie wielkości populacji

3.1.1. Opis metodyki

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, Ogsiveo jest zarejestrowany we wskazaniu do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującymi guzami desmoidalnymi, którzy wymagają leczenia ogólnoustrojowego.

Nie odnaleziono informacji dotyczących zapadalności i chorobowości dla DT w Polsce. Do oszacowania nowych przypadków DF rocznie posłużono się danymi z EPAR Ogsiveo, zgodnie z którym w UE częstość zachorowań na DT wynosi ok. 3 do 5 przypadków na milion mieszkańców rocznie w populacji ogólnej. Liczbę ludności w Polsce w latach 2025-2030 prognozowano przy pomocy trendu liniowego na podstawie danych o liczbie ludności w Polsce w latach 2020-2024 zaczerpniętych z GUS⁵.

Tabela 2. Prognozowane zachorowania na DT na rok w latach 2025-2030 (zapadalność)

Rok	2025	2026	2027	2028	2029	2030	Średnia
Liczba chorych [min]	112	111	111	110	109	109	110
Liczba chorych [max]	186	185	184	183	182	181	184

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Na podstawie wytycznych PTOK 2022 przyjęto, że u 20% chorych dochodzi do progresji choroby. Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki mogą być przeszacowane i stanowią wariant maksymalny (część pacjentów może przyjmować chemioterapię).

Tabela 3. Prognozowane nowe przypadki rocznie DT z progresją na rok w latach 2025-2030

Rok	2025	2026	2027	2028	2029	2030	Średnia
Liczba chorych [min]	22	22	22	22	22	22	22
Liczba chorych [max]	37	37	37	37	36	36	37

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 4. Szacowana wielkość populacji docelowej dla leku Ogsiveo

Wariant	I rok	II rok
Minimalny (-20%)	22	44
Optymalny	29	58
Maksymalny (+20%)	37	74

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

3.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 30 (20-40; wartość zaokrąglona).

Szacowana populacja w pierwszym roku: 30 (20-40; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana populacja w drugim roku: 60 (40-70; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

3.2. Podsumowanie szacowania populacji

Roczna liczba nowych przypadków została oszacowana na 30 (20-40) osób. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 30 (20-40) osób. W trakcie drugiego roku populacja docelowa wyniesie ok. 60 (40-70) osób.

⁵ <https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> [dostęp: 01.12.2025].

Lek stosowany jest, dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna lub do wystąpienia objawów ciężkiej toksyczności. Szacowany wskaźnik PFS po 2 latach w badaniu DeFi wyniósł 76,4%, w związku z czym może nastąpić kumulacja pacjentów w kolejnych latach.

Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

4. Dowody naukowe

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Ogsiveo (nirogacestat) we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z postępującymi guzami desmoidalnymi, którzy wymagają leczenia ogólnoustrojowego, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 18.11.2025 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.2 Strategie wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole’a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli pacjenci z postępującymi guzami desmoidalnymi, którzy wymagają leczenia ogólnoustrojowego	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	nirogacestat	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

4.2. Opis badań

W ramach przeglądu systematycznego do analizy włączono 5 artykułów⁶, odstąpiono natomiast od ich opisu, ponieważ 4 odnosiły się do głównego badania rejestracyjnego leku Ogsiveo, a 1 dotyczył badania wspierającego.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania rejestracyjnego produktu leczniczego Ogsiveo.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
Badanie NIR-DT-301 (DeFi, NCT03785964) Typ badania: Interwencyjne Źródło finansowania: SpringWorks Therapeutics, Inc.	Badanie: • III fazy; • randomizowane; • kontrolowane placebo; • podwójnie zaślepienie; • wieloośrodkowe (bez Polski). Hipoteza: <i>Superiority</i> Okres obserwacji: <u>Faza podwójnego zaślepienia (ang. double-blind, DB)</u> • Data odcięcia danych: 07.04.2022 r. • Mediana czasu obserwacji w grupie nirogacestatu: 19 miesięcy (zakres: od 0 do 31). • Mediana czasu obserwacji w grupie placebo: 11 miesięcy (zakres: od 0 do 31).	Do badania włączono dorosłych pacjentów z DT, u których nastąpiła progresja o $\geq 20\%$ mierząc według RECIST v1.1 w ciągu 12 miesięcy od badania przesiewowego. Pacjenci musieli mieć prawidłową czynność narządów i szpiku kostnego oraz stan sprawności ECOG ≤ 2. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej nirogacestat lub placebo w stosunku 1:1 przy użyciu Technologii Interaktywnej Reakcji (ang. <i>Interactive Response Technology, IRT</i>). Stratyfikacja została przeprowadzona według lokalizacji guza: wewnątrzbrzusznej (w tym krezki i miednicy) lub pozabrzusznej (w tym głowy/szyi, przykregostłupowej, kończyn, ściany brzucha, ściany klatki piersiowej i innych lokalizacji). Jeśli uczestnik miał wiele guzów zlokalizowanych zarówno wewnątrzbrzusznie, jak i pozabrzusznie, guz klasyfikowano jako wewnątrzbrzuszny. Lokalizacja guza użyta do stratyfikacji była także użyta do oceny pierwszorzędnego punktu końcowego. Charakterystyka pacjentów w badaniu: • kobiety stanowiły 65%, a mężczyźni 35%; • średnia wieku wyniosła 37,2 lat (mediana 34 lata); • rasa biała stanowiła 83%; • średnie BMI wyniosło ok. 26,7 kg/m² (mediana 25,1 kg/m²); • pacjenci nieleczeni wcześniej: 23%;	Interwencja: nirogacestat Pacjenci otrzymywali doustnie 150 mg nirogacestatu dwa razy dziennie w cyklach 28-dniowych do momentu progresji choroby, zgonu lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Komparator: placebo Pacjenci otrzymywali doustnie 150 mg placebo dwa razy dziennie w cyklach 28-dniowych do momentu progresji choroby, zgonu lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.	Pierwszorzędowy: • przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival, PFS</i>). Drugorzędowe (wybrane): • ocena wyników raportowanych przez pacjentów (ang. <i>patient reported outcomes, PROs</i>) — średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w cyklu 10.: ○ średni wynik intensywności bólu (ang. <i>Average Pain Intensity, API</i>) według skali skróconego kwestionariusza bólu (ang. <i>Brief Pain Inventory Short Form, BPI-SF</i>); ○ skala objawów guza desmoidalnego (ang. <i>Desmoid Tumor Symptom Scale, DTSS</i>), łączna ocena objawów (narzędzie GODDESS); ○ skala wpływu guza desmoidalnego (ang. <i>Desmoid Tumor Impact Scale, DTIS</i>), wynik w zakresie

⁶ Gounder M., et.al., Gounder/Desmoid Tumor Research Foundation DEsmoid Symptom/Impact Scale (GODDESS®): psychometric properties and clinically meaningful thresholds as assessed in the Phase 3 DeFi randomized controlled clinical trial; Quality of Life Research 2023; 32: 2861–2873 <https://link.springer.com/article/10.1007/s11136-023-03445-7> [dostęp: 25.11.2025]; Gounder M., et.al., Nirogacestat, a γ -Secretase Inhibitor for Desmoid Tumors; The New England Journal of Medicine 2023; 388: 898-912 <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2210140> [dostęp: 25.11.2025]; Kummur S., et.al., Clinical Activity of the γ -Secretase Inhibitor PF-03084014 in Adults With Desmoid Tumors (Aggressive Fibromatosis); Journal of Clinical Oncology 2017; 35 (14): 1561-1569 <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.71.1994> [dostęp: 25.11.2025]; Loggers E., et.al., Onset and resolution of ovarian toxicity with nirogacestat treatment in females with desmoid tumors: Updated safety analyses from the DeFi phase 3 study; Cancer 2024; 130: 2812–2821 <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cncr.35324> [dostęp: 25.11.2025]; Ratan R., et.al., Efficacy and Safety of Long-Term Continuous Nirogacestat Treatment in Adults With Desmoid Tumors: Results From the DeFi Trial; Journal of Clinical Oncology 2025; 43 (34): 3646 – 3651 <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO-25-00582> [dostęp: 25.11.2025].

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
	<u>Przedłużona faza otwarta (ang. open-label extension, OLE)</u> • Międzyokresowa data odcięcia danych: 24.10.2022 r. • Ostateczna data odcięcia danych: 19.12.2024 r. (mediana ekspozycji: 33,6 miesięcy [zakres: od 0,3 do 61,8]).	• pacjenci po wcześniejszej terapii: ○ radioterapia: 23%; ○ operacja: 53%; ○ terapia ogólnoustrojowa: 61%; ○ chemioterapia: 36%; • stan sprawności ECOG: ○ 0: 73%; ○ 1: 27%; ○ 2: <1%. Liczba pacjentów (faza DB) <u>Zestaw analizy ITT*:</u> • łącznie: N=142; • nirogacestat: N=70; • placebo: N=72. Liczba pacjentów (faza OLE) • łącznie: N=84; • nirogacestat (pacjenci wcześniej leczeni nirogacestatem): N=39; • nirogacestat (pacjenci wcześniej przyjmujący placebo): N=45.		funkcjonowania fizycznego (narzędzie GODDESS); ○ kwestionariusz jakości życia – Core 30 Europejskiej Organizacji ds. Badań i Leczenia Raka (ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>, EORTC QLQ-C30), ogólny stan zdrowia/jakość życia (ang. <i>Global Health Status/Quality of Life</i>, GHS/QoL); ○ EORTC QLQ-C30, wynik w zakresie funkcjonowania fizycznego; ○ EORTC QLQ-C30, wynik w zakresie funkcjonowania społecznego; • odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR); • czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DOR); • częstość występowania zdarzeń niepożądanych (ang. <i>adverse events</i>, AEs).

* zestaw *intent-to-treat* – obejmował wszystkich uczestników randomizowanych do badania głównego

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Ogsiveo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ogsiveo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 18.11.2025], [https://clinicaltrials.gov/study/NCT03785964?term=NIR-DT-301%20\(DeFi\)&rank=1](https://clinicaltrials.gov/study/NCT03785964?term=NIR-DT-301%20(DeFi)&rank=1) [dostęp: 18.11.2025].

4.2.1. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym jako komparator zastosowano placebo.

4.2.2. Opis punktów końcowych

Badanie DeFi:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- śmiertelności:
 - brak;
- przeżycia wolnego od progresji:
 - przeżycie wolne od progresji (PFS) – zdefiniowane jako czas od randomizacji do daty progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej) – **pierwszorzędowy punkt końcowy**;
- jakości życia: ocena wyników zgłaszanych przez pacjentów (PROs) – średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w cyklu 10.:
 - średni wynik intensywności bólu (API) według skali skróconego kwestionariusza bólu (ang. BPI-SF) – BPI-SF narzędziem pomiarowym służącym do oceny bólu klinicznego. BPI składa się z 9 pytań i wykorzystuje 11-punktową skalę od 0 do 10 (gdzie 0 oznacza „brak bólu”, a 10 „najwyższy poziom bólu”);
 - skala objawów guza desmoidalnego (DTSS), łączna ocena objawów (narzędzie GODDESS) – składa się z 11 pozycji oceniających nasilenie kluczowych objawów, w tym bólu, zmęczenia, obrzęku, osłabienia mięśni, trudności w poruszaniu się oraz objawów specyficznych dla lokalizacji guza;
 - skala wpływu guza desmoidalnego (DTIS), wynik w zakresie funkcjonowania fizycznego (narzędzie GODDESS) – obejmuje 17 punktów, które mierzą wpływ objawów DT na codzienne życie;
 - EORTC QLQ-C30, ogólny stan zdrowia/jakość życia (GHS/QoL) – składa się z 30 pytań, wszystkie pozycje są oceniane w skali od 1 („w ogóle”) do 4 („bardzo”), z wyjątkiem 2 pozycji wpływających na GHS/QoL, które są oceniane w skali od 1 („bardzo słabo”) do 7 („doskonale”);
 - EORTC QLQ-C30, wynik w zakresie funkcjonowania fizycznego;
 - EORTC QLQ-C30, wynik w zakresie funkcjonowania społecznego;
- wyleczenia:
 - brak;
- zastępczych punktów końcowych:
 - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) – zdefiniowany jako potwierdzona najlepsza odpowiedź całkowita (ang. *best overall response*, BOR) w postaci odpowiedzi całkowitej (ang. *complete response*, CR) lub częściowej (ang. *partial response*, PR); oceniano również wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR), obejmujący pacjentów z CR, PR i chorobą stabilną (ang. *stable disease*, SD);
 - czas trwania odpowiedzi (DOR) – definiowany jako czas od momentu spełnienia kryteriów CR lub PR (w zależności od tego, które nastąpi wcześniej) do daty progresji lub zgonu (w zależności od tego, które nastąpi wcześniej);
- bezpieczeństwa:
 - częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

4.3. Kryteria populacji docelowej

Zestawienie kryteriów populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego oraz ChPL Ogsiveo przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 1.1.

Podsumowanie

Kryteria, które zostały uwzględnione w ChPL częściowo pokrywają się z kryteriami wymienionymi w badaniu rejestracyjnym. Do badania rejestracyjnego włączono dorosłych pacjentów z DT, u których nastąpiła progresja o $\geq 20\%$ mierząc według RECIST v1.1 w ciągu 12 miesięcy od badania przesiewowego. Pacjenci musieli mieć prawidłową czynność narządów i szpiku kostnego oraz stan sprawności ECOG ≤ 2 .

Z badania zostali wykluczeni m.in. pacjenci z zespołem złego wchłaniania lub wcześniejszymi schorzeniami żołądkowo-jelitowymi, które mogły zaburzać wchłanianie nirogacestatu jak również pacjenci z nieprawidłowym odstępem QT. Ponadto wykluczano pacjentów, którzy w ciągu 6 msc. od popisania zgody na badanie doświadczyli m.in. klinicznie istotnej choroby serca (klasa III lub IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*, NYHA); zawału mięśnia sercowego czy ciężkiej/niestabilnej dławicy piersiowej.

4.4. Ocena jakości badań

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego **DeFi** przedstawiono w załączniku 1.1.

Wnioski

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu DeFi oceniono jako niskie na podstawie 5/5 domen narzędzia Cochrane RoB 2.

4.5. Podsumowanie materiału dowodowego

Ocenę efektywności klinicznej ocenianej technologii przeprowadzono w oparciu o badania stanowiące podstawę wnioskowania na rzecz procedury dopuszczenia do obrotu przez EMA:

- DeFi (badanie rejestracyjne) – wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania nirogacestu (w dawce 150 mg dwa razy na dobę) u dorosłych pacjentów z postępującymi guzami desmoidalnymi, którzy wymagają leczenia ogólnoustrojowego.

Ponadto przeprowadzono przegląd systematyczny ukierunkowany na identyfikację badań pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności, w wyniku którego nie zidentyfikowano badań z randomizacją, natomiast odnaleziono dodatkowe źródła informacji:

- publikacja Gounder 2023a, opisująca wyniki badania rejestracyjnego DeFi w zakresie jakości życia;
- publikacja Gounder 2023b, opisująca wyniki analizy podstawowej badania rejestracyjnego DeFi;
- publikacja Loggers 2024, opisująca wyniki badania rejestracyjnego DeFi w zakresie zaktualizowanej analizy bezpieczeństwa;
- publikacja Ratan 2025, opisująca wyniki badania rejestracyjnego DeFi z przedłużonego okresu obserwacji;
- publikacja Kummar 2017, opisująca badanie 14-C 0007 stanowiące źródło danych uzupełniających dla badania rejestracyjnego;
- wyniki z badania rejestracyjnego, opublikowane na stronie clinicaltrials.gov.

Wiarygodność badania rejestracyjnego DeFi oceniono (wg narzędzia RoB dla badań z randomizacją) na 5/5 pkt.

5. Ocena siły interwencji

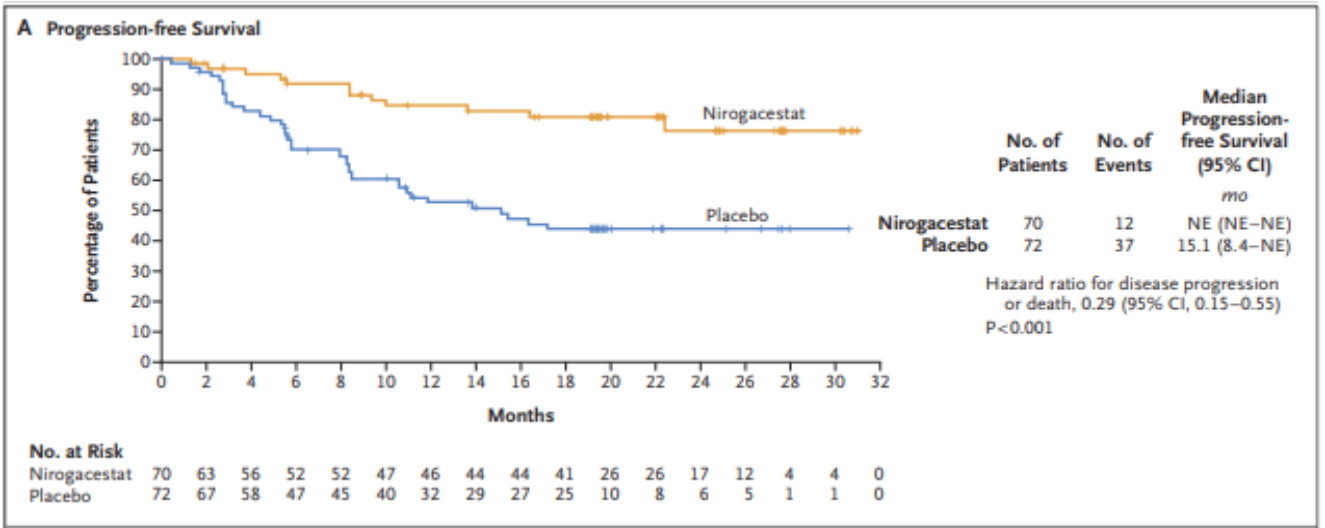
5.1. Ocena skuteczności klinicznej

Analizę skuteczności wykonano w oparciu o wyniki randomizowanego badania rejestracyjnego DeFi fazy 3. W momencie punktu odcięcia danych (07.04.2022 r.) fazy DB mediana czasu trwania obserwacji wynosiła w grupie nirogacestatu 19 miesięcy i 11 miesięcy w grupie placebo. W momencie punktu odcięcia danych (19.12.2024 r.) fazy OLE 33 pacjentów było leczonych nirogacestatem od 3 lat oraz 15 pacjentów od 4 lat. W tabelach poniżej przedstawiono wyniki wybranych punktów końcowych.

Tabela 7. Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności nirogacestatu w badaniu DeFi – faza DB

Parametr	Nirogacestat, n=70	Placebo, n=72	Uwagi
Przeżycie wolne od progresji (PFS)			
Mediana PFS	NE (NE; NE)	15,1 (95% CI: 8,4; NE)	HR: 0,29 (95% CI: 0,15; 0,55) p<0,001
Szacowany wskaźnik PFS po 1 roku	84,7% (95% CI: 72,5; 91,7)	52,8% (95% CI: 40,1; 63,9)	
Szacowany wskaźnik PFS po 2 latach	76,4% (95% CI: 60,5; 86,6)	44,0% (95% CI: 31,6; 55,7)	
PROs (średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w cyklu 10.)			
Średnia zmiana DTSS (średnia zmiana LS)	-1,110 (95% CI: -1,569; -0,651)	0,457 (95% CI: -0,009; 0,923)	LSMD: -1,567 p<0,001
Średnia zmiana DTIS (średnia zmiana LS)	-0,613 (95% CI: -0,808; -0,418)	0,094 (95% CI: -0,113; 0,300)	LSMD: -0,706 p<0,001
Średnia zmiana BPI-SF API (średnia zmiana LS)	-1,583 (95% CI: -2,157; -1,009)	-0,241 (95% CI: -0,822; 0,340)	LSMD: -1,342 p<0,001
EORTC QLQ-C30, ogólny stan zdrowia/jakość życia (GHS/QoL)	2,935 (95% CI: -3,115; 8,985)	-8,466 (95% CI: -15,065; -1,867)	LSMD: 11,401 P=0,006
EORTC QLQ-C30, wynik w zakresie funkcjonowania fizycznego	9,143 (95% CI: 5,619; 12,668)	-5,225 (95% CI: -9,060; -1,390)	LSMD: 14,368 p<0,001
EORTC QLQ-C30, wynik w zakresie funkcjonowania społecznego	13,293 (95% CI: 7,080; 19,506)	-5,590 (95% CI: -12,320; 1,139)	LSMD: 18,884 p<0,001
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)			
ORR (CR+ PR)	41% (95% CI: 29,8; 53,8)	8% (95% CI: 3,1; 17,3)	p<0,001
DCR (CR+PR+SD)	91% (95% CI: 82,3; 96,8)	85% (95% CI: 74,3; 92,1)	p=0,218
Czas trwania odpowiedzi (DOR)			
Mediana DOR	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)	
Szacowany wskaźnik DOR po 1 roku	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)	

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); LS – metoda najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*); LSMD – średnia różnica z najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*); NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*)
Źródło: EPAR Ogsiveo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ogsiveo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 28.11.2025].



Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS od momentu randomizacji – faza DB

Data odcięcia: 07.04.2022 r.

Źródło: Gounder M., et.al., Nirogacestat, a γ -Secretase Inhibitor for Desmoid Tumors; The New England Journal of Medicine 2023; 388: 898-912 <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2210140> [dostęp: 02.12.2025].

Tabela 8. Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności nirogacestatu w badaniu DeFi – faza OLE

Parametr	Nirogacestat, n=39*	
Przeżycie wolne od progresji (PFS)		
Mediana PFS	NE (NE; NE)**	
Szacowany wskaźnik PFS po 3 latach	78,8% (95% CI: 65,6; 87,4)	
Szacowany wskaźnik PFS po 4 latach	78,8% (95% CI: 65,6; 87,4)	
	3 lata, n=33	4 lata, n=15
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)		
ORR (CR+ PR)	44,3% (95% CI: 32,4; 56,7)	45,7% (95% CI: 33,7; 58,1)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*)

* W publikacji nie analizowano danych dotyczących pacjentów, którzy otrzymali placebo w fazie DB i przeszli na nirogacestat w fazie OLE, ponieważ dane te nie obejmują długotrwałej ekspozycji na nirogacestat.

** Po upływie 2 lat nie odnotowano żadnych dodatkowych zdarzeń (postęp choroby lub zgon) związanych z dodatkową ekspozycją.

Źródło: Ratan R., et.al., Efficacy and Safety of Long-Term Continuous Nirogacestat Treatment in Adults With Desmoid Tumors: Results From the DeFi Trial; Journal of Clinical Oncology 2025; 43 (34): 3646 – 3651 <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO-25-00582> [dostęp: 02.12.2025].

5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Dane dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji nirogacestatu w dawce 150 mg dwa razy dziennie w monoterapii u pacjentów z guzami desmoidalnymi pochodzą z badania rejestracyjnego III fazy DeFi, składającego się z fazy kontrolowanej placebo z podwójnie ślepą próbą – DB (data odcięcia danych 07.04.2022 r.) i fazy otwartej – OLE (data odcięcia danych: 24.10.2022 r.), oraz z 2 badań pomocniczych, 14-C 0007 (data odcięcia danych: 01.12.2022 r.) i A8641014 (data odcięcia danych: 22.11.2016 r.).

Tabela 9. Przedstawienie najważniejszych wyników dotyczących bezpieczeństwa nirogacestatu

Parametr	Badanie DeFi (faza DB)		Badanie Defi (faza OLE)	Zintegrowana populacja bezpieczeństwa**
	Nirogacestat, n=69	Placebo, n=72	Nirogacestat, n=84*	Nirogacestat, n=88
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)	100%	96%	87%	100%
TEAEs stopnia ≥ 3 .	55%	17%	31%	60%

Parametr	Badanie DeFi (faza DB)		Badanie Defi (faza OLE)	Zintegrowana populacja bezpieczeństwa**
	Nirogacestat, n=69	Placebo, n=72	Nirogacestat, n=84*	Nirogacestat, n=88
SAEs zaistniałe w trakcie leczenia	20%	11%	14%	24%
TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia	23%	3%	7%	19%
TEAEs prowadzące do redukcji dawki	42%	0%	25%	44%
TEAEs prowadzące do śmierci	0%	1%	0%	1%
Najczęściej zgłaszane TEAEs w grupie nirogacestatu				
Biegunka	84%	35%	51%	85%
Mdłości	54%	39%	24%	59%
Zmęczenie	51%	36%	25%	50%

* Do fazy OLE przystąpiło 45 pacjentów którzy w fazie DB otrzymywali placebo oraz 39 pacjentów z grupy leczonej nirogacestatem. Wyniki przedstawione w publikacji Ratan 2025 wskazują, że u pacjentów, którzy otrzymywali nirocestat od fazy DB zdarzenia niepożądane występowały z roku na rok coraz rzadziej.

**W ramach zintegrowanej populacji bezpieczeństwa przedstawiono wyniki przedłużonej daty odcięcia fazy DB badania DeFi (30.06.2022 r.), które tylko w niewielkim stopniu różniły się od wyników z podstawowej daty odcięcia, oraz dla jednoramiennych badań pomocniczych 14-C 0007 i A8641014.

TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*); SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*)

Źródło: EPAR Ogsiveo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ogsiveo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 01.12.2025]; Ratan R., et.al., Efficacy and Safety of Long-Term Continuous Nirogacestat Treatment in Adults With Desmoid Tumors: Results From the DeFi Trial; Journal of Clinical Oncology 2025; 43 (34): 3646 – 3651 <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO-25-00582> [dostęp: 03.12.2025].

Toksyczność jajników

U 75% kobiet w wieku rozrodczym (n=27), które przyjmowało nirogacestat, wystąpiła toksyczność jajników (ang. *ovarian toxicity*, OT). Toksyczność jajników została zidentyfikowana i zgłoszona na podstawie nieprawidłowych poziomów hormonów we krwi lub objawów związanych z menopauzą, takich jak brak miesiączki. Według danych z dnia 24.10.2022 r. ustąpienie zdarzeń OT odnotowano u 21 z 27 kobiet z OT (78%).

Na dzień aktualizacji danych z OLE (02.04.2024 r.) 22 pacjentów (49%) zgłosiło wystąpienie OT, w tym 19 pacjentów w grupie placebo-nirogacestat i 3 w grupie nirogacestat-nirogacestat. Ustąpienie OT odnotowano u 12 z 22 pacjentów (55%), u 5 pacjentów po odstawieniu nirogacestatu i u 7 pacjentów kontynuujących nirogacestat.

Szlak Notch jest zaangażowany we wzrost i dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych, zahamowanie tego szlaku może prowadzić do pierwotnej niewydolności jajników, prawdopodobnie poprzez zakłócenie angiogenezy i przerwanie sygnalizacji międzykomórkowej w komórkach osłonki jajnika.

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)⁷, na dzień 28.11.2025 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Ogsiveo.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)⁸ na dzień 28.11.2025 r. odnotowano informację na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ogsiveo⁹. Zidentyfikowano 224 przypadki działań niepożądanych, z czego 63 dotyczyły ciężkich przypadków (w tym 0 zgonów). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (79 przypadków), w tym: biegunka (48) oraz mdłości (33);
- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (63 przypadki), w tym: wysypka (34) oraz trądzik odwrócony (9);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (55 przypadków), w tym: zmęczenie (25) oraz ból (6);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (50 przypadków), w tym: celowe zaniżenie dawki (10) oraz stosowanie poza wskazaniami (9).

⁷ <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3> [dostęp: 28.11.2025].

⁸ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 28.11.2025].

⁹ Raportowana liczba zdarzeń dla leku Ogsiveo znacznie różniła się od liczby zdarzeń raportowanych dla substancji nirogacestat. Ze względu na istniejące badania nad zastosowaniem nirogacestatu w leczeniu innych chorób nowotworowych niż DT, przedstawiono liczbę zdarzeń zaraportowaną dla leku Ogsiveo.

W bazie EudraVigilance¹⁰ do dnia 28.11.2025 r. odnotowano 46 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Ogsiveo i najczęściej dotyczyły one:

- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (21 przypadków), w tym: biegunka (13) oraz mdłości (7);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (15 przypadków), w tym: stosowanie poza wskazaniami (4) oraz celowe zaniżenie dawki (3);
- nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) (13 przypadków), w tym: rak podstawnomórkowy (2) oraz rak płaskonabłonkowy (2);
- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (9 przypadków), w tym: wysypka (5) oraz świąd (1).

W bazie VigiAccess¹¹ prowadzonej przez WHO, w dniu 28.11.2025 r. odnotowano 674 przypadki działań niepożądanych dla substancji nirogacestat. Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (386 przypadków), w tym: biegunka (264) oraz mdłości (159);
- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (240 przypadków), w tym: wysypka (93) oraz świąd (35);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (237 przypadków), w tym: zmęczenie (134) oraz osłabienie (23);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (201 przypadków), w tym: pominięcie dawki produktu (64) oraz celowe zaniżenie dawki (40).

5.3. Ograniczenia analizy klinicznej

- Nieliczna populacja w ramionach badania (<100);
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 19 miesięcy w grupie interwencji i 11 miesięcy w grupie placebo) – krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji; różnica w okresie obserwacji między ramionami może wpływać na niepewności wnioskowania o skuteczności nirogacestatu.
- Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzące z fazy OLE są ograniczone.
- Brak punktu końcowego odnoszącego się do przeżycia.
- Dane dotyczące PFS są niedojrzałe.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem wcześniejszej historii leczenia DT czy chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- Zastosowanie różnicy średnich obliczonej metodą najmniejszych kwadratów do prezentacji wyników oceny jakości życia wiąże się z pewnymi ograniczeniami.
 - Metoda najmniejszych kwadratów nie toleruje w zbiorze danych wartości odstających. Wynika to z faktu, że wartość odstająca wpływa na linię regresji. Dlatego w analizie regresji eliminuje się wartości odstające z utworzonych baz danych, aby nie zaburzały postaci linii regresji.
 - Wybór metody zależy od „charakteru” uzyskanych danych. Jeżeli dane układają się w widoczny trend (widać, że wyniki rosną lub nie), wtedy metoda najmniejszych kwadratów będzie bardziej przejrzysta (LSMD). Gdy dane są rozrzucone na skali ocen, lepiej nie wybierać metody LSMD, ponieważ jest to metoda predykcyjna, czyli próbująca przewidzieć wartości na podstawie istniejących danych. Każdy rozrzut danych spowoduje, że przewidywanie (lub predykcja) będzie o wiele mniej dokładne.
 - Dodatkowo może to stwarzać problemy przy ewentualnym zbieraniu danych, monitorowaniu leczenia oraz oceny efektywności leczenia w warunkach praktyki rzeczywistej.

5.4. Podsumowanie siły interwencji

Podsumowanie z oceny skuteczności

Skuteczność leku Ogsiveo oceniano w oparciu o wyniki randomizowanego badania rejestracyjnego DeFi fazy 3. Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 19 miesięcy dla nirogacestatu i 11 miesięcy dla placebo.

¹⁰ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 28.11.2025].

¹¹ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 28.11.2025].

Jakość życia oceniano na podstawie wyników PROs. Zastosowane narzędzia PRO to DTSS, DTIS, BPI i QLQ-C30 i dla wszystkich różnice wyników osiągnęły istotność statystyczną w określonym wcześniej czasie oceny w cyklu 10. w porównaniu z placebo (DTSS: LSMD -1,567 p<0,001; DTIS: LSMD -0,706 p<0,001; BPI-SF API: LSMD: -1,342 p<0,001; EORTC QLQ-C30 GHS/QoL: LSMD: 11,401 p=0,006; EORTC QLQ-C30 w zakresie funkcjonowania fizycznego: LSMD: 14,368 p<0,001; EORTC QLQ-C30 w zakresie funkcjonowania społecznego: LSMD: 18,884 p<0,001). U uczestników, którzy przyjmowali nirogacestat, odnotowano zmniejszenie bólu i objawów związanych z chorobą, poprawę zdolności do wykonywania codziennych czynności oraz poprawę ogólnej jakości życia w porównaniu z pacjentami, którzy przyjmowali placebo.

Mediana PFS nie została osiągnięta w ramieniu interwencji i wynosiła 15,1 miesiąca w ramieniu placebo (p<0,001). Prawdopodobieństwo braku zdarzenia PFS (bez progresji choroby lub zgonu) po 12 miesiącach w grupie nirogacestatu wynosiło 84,7% a po 24 miesiącach 76,4% i było wyższe niż w grupie placebo (odpowiednio 52,8% i 44,0%). W fazie OLE wśród pacjentów przyjmujących nirogacestat od fazy DB mediana PFS nie została osiągnięta (po upływie 2 lat nie odnotowano zdarzeń progresji choroby lub zgonu), a prawdopodobieństwo braku zdarzenia PFS (bez progresji choroby lub zgonu) po 36 i 48 miesiącach wynosiło 78,8%.

ORR (CR+PR) wyniósł 41% w ramieniu nirogacestatu i 8% w ramieniu placebo (p<0,001). DCR (CR+PR+SD) wyniósł 91% w ramieniu nirogacestatu i 85% w ramieniu placebo (p=0,218). W fazie OLE wśród pacjentów przyjmujących nirogacestat od fazy DB ORR wyniósł 44,3% u pacjentów po 3 latach leczenia i 45,7% po 4 latach.

Mediana DOR nie została osiągnięta w obu ramionach i nie oszacowano wskaźnika DOR po 12 miesiącach.

Leczenie nirogacestatem wykazało przewagę nad placebo, przy znacznym zmniejszeniu ryzyka progresji choroby, wzroście obiektywnego wskaźnika odpowiedzi oraz znaczącej i istotnej klinicznie poprawie w zakresie bólu, objawów charakterystycznych dla DT i ich wpływu na życie uczestników, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie społeczne oraz jakość życia związaną ze zdrowiem.

Komentarz analityków

Poniżej przedstawiono porównanie wyników skuteczności leczenia leków stosowanych w terapii ogólnoustrojowej guzów desmoidalnych przedstawione w publikacji Ou 2024¹².

Tabela 10. Podsumowanie skuteczności leków stosowanych w terapii ogólnoustrojowej guzów desmoidalnych

<i>Punkt końcowy</i>	<i>Gounder 2018</i>		<i>Toulmonde 2019</i>		<i>Gounder 2023</i>	
<i>Badanie</i>	<i>Sorafenib (n = 49)</i>	<i>Placebo (n = 36)</i>	<i>Pazopanib (n = 48)</i>	<i>Metotreksat/winblastyna (n = 22)</i>	<i>Nirogacestat (n = 69)</i>	<i>Placebo (n = 72)</i>
<i>Mediana PFS</i>	NE	NE	NE	NE	NE	15,1 (95%CI: 8,4; NE)
<i>HR dla PFS</i>	0,13 (95% CI: 0,05; 0,31)		bd		0,29 (95% CI: 0,15; 0,55)	
<i>Szacowany wskaźnik PFS po 1 roku (%)</i>	89 (95% CI: 80; 99)	46 (95% CI: 32; 67)	85,6 (95% CI: 70,7; 93,2)	79,0 (95% CI 53,2; 91,5)	84,7 (95% CI: 72,5; 91,7)	52,8 (95% CI: 40,1; 63,9)
<i>Szacowany wskaźnik PFS po 2 latach (%)</i>	81 (95% CI: 69; 96)	36 (95% CI 22; 57)	67,2 (95% CI: 49,0; 81,9)	79,0 (95% CI: 53,2; 91,5)	76,4 (95% CI: 60,5; 86,6)	44,0 (95% CI: 31,6; 55,7)
<i>ORR (%)</i>	33	20	17	25	41	8

bd -brak danych; NE – nie do oszacowania (ang. not estimable)

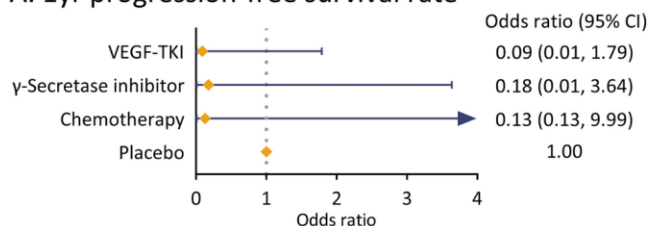
Źródło: Ou J. et al., Efficacy and safety of systemic treatment for progressive and refractory desmoid tumor: a systematic review and Bayesian network meta-analysis, Discov Onc 2024; 15 (619) <https://link.springer.com/article/10.1007/s12672-024-01494-z#citeas> [dostęp: 04.12.2025].

W publikacji Ou 2024 w celu wyjaśnienia różnic między poszczególnymi terapiami przeprowadzono Bayesowską metaanalizę sieciową, przedstawiającą zbiorcze oszacowania ilorazu szans (ang. odds ratio, OR) z 95-procentowymi przedziałami ufności (95% CI). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w publikacji inhibitory γ-sekretazy (nirogacestat) wykazują lepszą odpowiedź nowotworu, podczas gdy chemioterapia i inhibitory kinaz tyrozynowych (ang. tyrosine kinase inhibitors, TKI) mogą zapewnić lepsze długoterminowe korzyści w zakresie PFS. W przypadku pacjentów z nieoperacyjnym DT chemioterapia i TKI mogą pomóc zmniejszyć ryzyko progresji,

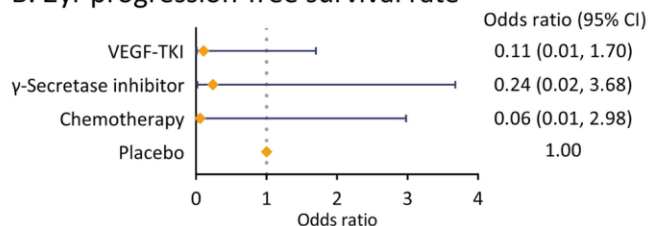
¹² Ou J. et al., Efficacy and safety of systemic treatment for progressive and refractory desmoid tumor: a systematic review and Bayesian network meta-analysis, Discov Onc 2024; 15 (619) <https://link.springer.com/article/10.1007/s12672-024-01494-z#citeas> [dostęp: 04.12.2025].

podczas gdy inhibitory gamma sekretazy mogą skutecznie zmniejszyć guz i zapewnić ulgę w objawach u niektórych pacjentów.

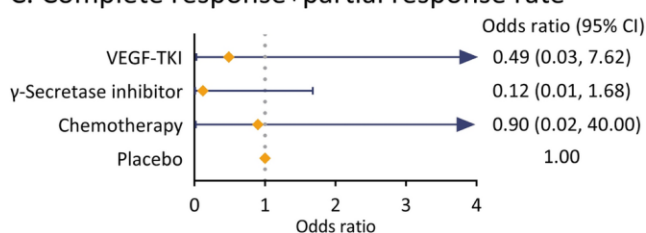
A. 1yr progression-free survival rate



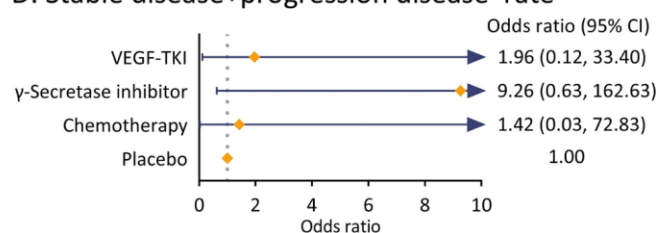
B. 2yr progression-free survival rate



C. Complete response+partial response rate



D. Stable disease+progression disease rate



Rysunek 2. Wyniki badań dotyczących skuteczności różnych metod leczenia w porównaniu z placebo jako substancją odniesienia

Źródło: Ou J. et al., Efficacy and safety of systemic treatment for progressive and refractory desmoid tumor: a systematic review and Bayesian network meta-analysis, *Discov Onc* 2024; 15 (619) <https://link.springer.com/article/10.1007/s12672-024-01494-z#citeas> [dostęp: 04.12.2025].

Ze względu na niedojrzałe dane dotyczące PFS w badaniach, inne liczebności pacjentów i inne różnice, nie można jednoznacznie wnioskować o wyższości żadnej z technologii. Niezbędne byłoby badanie porównujące skuteczność stosowania nirogacestatu z chemioterapią lub TKI.

Podsumowanie z oceny bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo leku Ogsiveo oceniano na podstawie danych z badania rejestracyjnego DeFi (faza DB i OLE) oraz badań wspierających 14-C 0007 i A8641014. Poniżej podsumowano wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badania DeFi.

Faza DB

TEAEs stopnia ≥ 3 . wystąpiły u 55% badanych w grupie nirogacestatu oraz u 17% w grupie placebo. Odnotowano jeden przypadek TEAEs prowadzącego do śmierci w ramieniu placebo.

Najczęściej zgłaszanymi TEAEs w grupie nirogacestatu były biegunka (84%), mdłości (54%) i zmęczenie (51%), które występowały rzadziej w grupie placebo (odpowiednio 35%; 39%; 36%). TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia wystąpiły u 23% pacjentów przyjmujących nirogacestat i u 3% przyjmujących placebo. Zmniejszenie dawki z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u 42% pacjentów w ramieniu nirogacestatu i nie wystąpiło w ramieniu placebo.

SAEs zgłoszono u 20% pacjentów w grupie nirogacestatu i u 11% pacjentów w grupie placebo.

U 75% kobiet w wieku rozrodczym które przyjmowało nirogacestat, wystąpiła toksyczność jajników.

Faza OLE

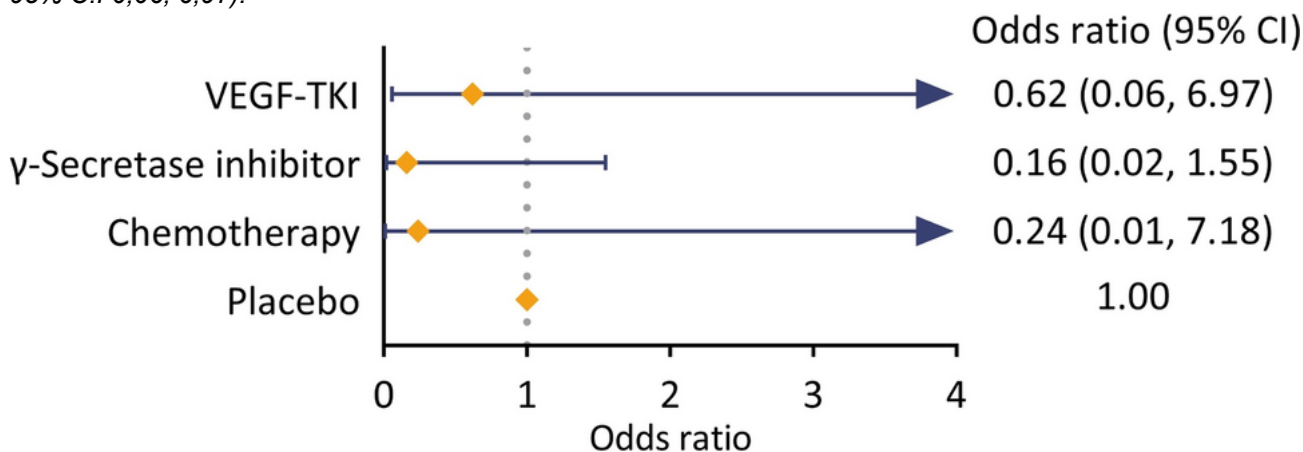
Zdarzenia niepożądane występowały rzadziej w trakcie fazy OLE niż w ramieniu nirogacestatu w trakcie fazy DB. W trakcie fazy OLE nirogacestat przyjmowało więcej pacjentów niż w fazie DB (84 vs 69), jednakże większość pacjentów w fazie OLE (n=45) wcześniej otrzymywała placebo, co może powodować niepewności we wnioskowaniu o długofalowym bezpieczeństwie stosowania leku. Jednakże nowsze wyniki z fazy OLE wskazują, że u pacjentów, którzy otrzymywali nirogacestat od fazy DB zdarzenia niepożądane występowały z roku na rok coraz rzadziej.

Na dzień aktualizacji danych z OLE (02.04.2024 r.) 49% pacjentek zgłosiło wystąpienie OT, w tym większość przyjmowała wcześniej placebo.

Na podstawie wyżej przedstawionych wyników główne niepewności dotyczące działań niepożądanych odnoszą się do potencjalnego wystąpienia pierwotnej niewydolności jajników u kobiet w wieku rozrodczym.

Komentarz analityków

W publikacji Ou 2024¹³ na podstawie trzech badań przeanalizowano profile bezpieczeństwa leków stosowanych w terapii ogólnoustrojowej guzów desmoidalnych. W celu wyjaśnienia różnic między poszczególnymi terapiami przeprowadzono Bayesowską metaanalizę sieciową, przedstawiającą zbiorcze oszacowania OR. Inhibitor gamma sekretazy (nirogacestat) (OR=0,16; 95% CI: 0,02; 1,55) wydawał się mieć najwyższy wskaźnik występowania zdarzeń niepożądanych spośród wszystkich terapii w porównaniu z placebo, następnie chemioterapia (metotreksat/winblastyna) (OR=0,24; 95% CI: 0,01; 7,18) i TKI (sorafenib, pazopanib) (OR=0,62; 95% CI: 0,06; 6,97).



Rysunek 3. Wyniki badań dotyczących bezpieczeństwa różnych metod leczenia w porównaniu z placebo jako substancją odniesienia

Źródło: Ou J. et al., Efficacy and safety of systemic treatment for progressive and refractory desmoid tumor: a systematic review and Bayesian network meta-analysis, Discov Onc 2024; 15 (619) <https://link.springer.com/article/10.1007/s12672-024-01494-z#citeas> [dostęp: 04.12.2025].

¹³ Ou J. et al., Efficacy and safety of systemic treatment for progressive and refractory desmoid tumor: a systematic review and Bayesian network meta-analysis, Discov Onc 2024; 15 (619) <https://link.springer.com/article/10.1007/s12672-024-01494-z#citeas> [dostęp: 04.12.2025].

6. Ocena wpływu na budżet

6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora

6.1.1. Założenia

- Oszacowanie wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Ogsiveo: „Zalecana dawka to 150 mg produktu leczniczego Ogsiveo dwa razy na dobę, jedna dawka rano i jedna dawka wieczorem”. Ponadto „Leczenie produktem leczniczym Ogsiveo należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności”.
- Do obliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych (w tym premedykacji), a jedynie koszt leku.
- Oszacowano roczny koszt terapii lekiem Ogsiveo.
- W badaniu rejestracyjnym mediana PFS nie została oszacowana.
- Cenę leku Ogsiveo zaczerpnięto ze strony drugs.com¹⁴.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli dolar amerykański na złote polskie, użyto średniego kursu NBP z dnia 21.11.2025 r.

Tabela 11. Dane wejściowe dla interwencji

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 USD [PLN]	3,69	Tabela nr 226/A/NBP/2025 z dnia 2025-11-21
Dawka zalecana leku Ogsiveo na podanie [mg]	150	ChPL Ogsiveo
Cena nirogacestatu za 1 mg [PLN]	12,54	drugs.com

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.1.2. Wyniki

Tabela 12. Oszacowanie rocznych kosztów interwencji

Substancja czynna	Dawka na 1 podanie [mg]	Dawka dobową [mg]	Liczba podań w roku	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt [PLN]
1	2	3	4	5	6=3×4×5
Nirogacestat	150	300	365	12,54	1 372 653,06
				Koszt roczny	1 372 653,06

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany roczny koszt leczenia z wykorzystaniem badanej interwencji dla pacjenta wynosi ok. 1,4 mln PLN. Wariant minimalny leku (-20% ceny Ogsiveo) wyniesie ok. 1,1 mln PLN, a wariant maksymalny (+20% ceny Ogsiveo) ok. 1,6 mln PLN.

6.2. Wpływ na budżet Funduszu Medycznego

6.2.1. Założenia

- Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) ze środków Funduszu Medycznego, w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją ocenianej technologii.
- W analizie przyjęto oszacowaną w rozdziale 3. wielkość populacji docelowej w I. i w II. roku.

¹⁴ <https://www.drugs.com/price-guide/ogsiveo> [dostęp: 24.11.2025].

- Koszty leku przyjęto zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w rozdziale 6.1.

Wszystkie ograniczenia dot. szacowania populacji oraz kosztów terapii stanowią ograniczenia analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego.

Tabela 13. Dane wejściowe uwzględnione w analizie wpływu na budżet Funduszu Medycznego

Parametr	I. rok			II. rok		
	Wartość podstawowa	Zakres zmienności (min; max)		Wartość podstawowa	Zakres zmienności (min; max)	
Liczebność populacji docelowej	29	min	22	58	min	44
		max	37		max	74
Koszt leku	1 372 653,06	min	1 098 122,44	1 372 653,06	min	1 098 122,44
		max	1 647 183,67		max	1 647 183,67

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.2.2. Wyniki

Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego

Wariant	I. rok	II. rok
minimalny	30 198 367,23	60 396 734,45
podstawowy	39 806 938,62	79 613 877,23
maksymalny	50 788 163,06	101 576 326,13

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Ogsiveo we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z postępującymi guzami desmoidalnymi, którzy wymagają leczenia ogólnoustrojowego, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 24.11.2025 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.6.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Ogsiveo, nirogacestat, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Ogsiveo.

6.4. Ograniczenia oceny wpływu na budżet

- Koszt ocenianej technologii uzyskano ze strony internetowej drugs.com.
- Nie uwzględniono ewentualnych mechanizmów RSS dla ocenianej technologii.

- Do obliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych oszacowana populacja docelowa w pierwszym i drugim roku jest oszacowaniem niedokładnym.

6.5. Podsumowanie oceny wpływu na budżet

Oszacowany roczny koszt leczenia z wykorzystaniem badanej interwencji dla pacjenta wynosi ok. 1,4 mln PLN. Wariant minimalny leku (-20% ceny Ogsiveo) wyniesie ok. 1,1 mln PLN, a wariant maksymalny (+20% ceny Ogsiveo) ok. 1,6 mln PLN.

Przeprowadzono analizę wpływu na budżet FM. Zgodnie z wariantem podstawowym analizy oszacowany średni koszt w pierwszym roku, w przypadku objęcia technologii Ogsiveo refundacją, wyniósł ok. 40 mln PLN oraz ok. 80 mln PLN w drugim roku.

Zagraniczne analizy HTA

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Ogsiveo.

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Ogsiveo (nirogacestat) we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z postępującymi guzami desmoidalnymi, którzy wymagają leczenia ogólnoustrojowego, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.11.2025 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Ogsiveo i nirogacestat. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Wielka Brytania 2025 Link	Nirogacestat w leczeniu guzów desmoidalnych	W trakcie	Przewiduje się, że temat będzie miał znaczenie dla pacjentów, opiekunów, specjalistów, zleceniodawców oraz zdrowia publicznego, w celu osiągnięcia korzyści klinicznych, wyeliminowania nierówności i pomocy w jak najlepszym wykorzystaniu zasobów NHS. Przewidywana data publikacji: do potwierdzenia.
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Niemcy 2025 Link	Guz desmoidalny, zaawansowany	W trakcie	Podjęcie decyzji w sprawie oceny korzyści zaplanowane na początek kwietnia 2026 r.

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Haute Autorite de Sante (HAS) Francja 2024 Link	Leczenie dorosłych pacjentów z postępującymi guzami desmoidalnymi (DT) po co najmniej jednej wcześniejszej linii terapii, w tym inhibitorem tyrozyny kinazowej (TKI).	Udzielono zezwolenia na wczesny dostęp na okres 12 miesięcy	Francuska Narodowa Agencja ds. Bezpieczeństwa Leków i Produktów Medycznych stwierdziła, że skuteczność i bezpieczeństwo tego leku we wskazaniu „leczenie dorosłych pacjentów z postępującymi nowotworami desmoidalnymi po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia, w tym między innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej” są wysoce prawdopodobne. Ponadto komisja ds. przejrzystości uznała, że: • Wskazanie podane we wniosku dotyczy poważnej, rzadkiej i wyniszczającej choroby. (...) DT to rzadkie guzy, które mimo braku zdolności do przerzutów mogą powodować znaczne obciążenie chorobą, naciekając lub wywierając wpływ na struktury istotne dla życia, prowadząc do silnego bólu, upośledzenia funkcji, a w rzadkich przypadkach do powikłań zagrażających życiu. Częstość występowania szacuje się na ok. 4-5 przypadków na milion mieszkańców rocznie, co daje około 300 nowych przypadków rocznie we Francji. • Lek ten uznaje się za innowacyjny, ponieważ stanowi nową metodę leczenia, która może przynieść pacjentom znaczącą poprawę w zakresie przeżycia wolnego od bez progresji choroby (HR=0,29) oraz znaczącą poprawę obiektywnej odpowiedzi na leczenie i jakości życia. (...) Może on zaspokoić niedostatecznie zaspokojoną potrzebę medyczną. Trudno jest jednak porównać to leczenie z TKI przy braku bezpośredniego porównania między tymi substancjami. • Nie istnieje odpowiednie leczenie w rozpatrywanym wskazaniu, ponieważ w przypadku niepowodzenia inhibitorów kinazy (TKI) chemioterapia stosowana poza wskazaniami rejestracyjnymi mogłaby być proponowana tym pacjentom jako alternatywa, ale nie ma dostępnych danych potwierdzających jej korzyści terapeutyczne na tym etapie.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Ogsiveo odnaleziono informacje o dwóch aktualnie trwających analizach w Wielkiej Brytanii i w Niemczech oraz o zezwoleniu na wczesny dostęp we Francji. Komisja ds. przejrzystości uznała, że Ogsiveo jest lekiem innowacyjnym, który może przynieść korzyści pacjentom w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza że, w przypadku niepowodzenia inhibitorów kinazy (TKI) brak jest dedykowanej terapii.

8. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Gounder 2023a	Gounder M., et al., Gounder/Desmoid Tumor Research Foundation DEsmoid Symptom/Impact Scale (GODDESS®): psychometric properties and clinically meaningful thresholds as assessed in the Phase 3 DeFi randomized controlled clinical trial; Quality of Life Research 2023; 32: 2861–2873 https://link.springer.com/article/10.1007/s11136-023-03445-7 [dostęp: 25.11.2025]
Gounder 2023b	Gounder M., et al., Nirogacestat, a γ -Secretase Inhibitor for Desmoid Tumors; The New England Journal of Medicine 2023; 388: 898-912 https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2210140 [dostęp: 25.11.2025]
Kummar 2017	Kummar S., et al., Clinical Activity of the γ -Secretase Inhibitor PF-03084014 in Adults With Desmoid Tumors (Aggressive Fibromatosis); Journal of Clinical Oncology 2017; 35 (14): 1561-1569 https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.71.1994 [dostęp: 25.11.2025]
Loggers 2024	Loggers E., et al., Onset and resolution of ovarian toxicity with nirogacestat treatment in females with desmoid tumors: Updated safety analyses from the DeFi phase 3 study; Cancer 2024; 130: 2812–2821 https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cncr.35324 [dostęp: 25.11.2025]
NCT03785964	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03785964?term=NIR-DT-301%20(DeFi)&rank=1 [dostęp: 18.11.2025]
Ratan 2025	Ratan R., et al., Efficacy and Safety of Long-Term Continuous Nirogacestat Treatment in Adults With Desmoid Tumors: Results From the DeFi Trial; Journal of Clinical Oncology 2025; 43 (34): 3646 – 3651 https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO-25-00582 [dostęp: 25.11.2025]

Rekomendacje kliniczne i finansowe

DTWG 2024	Desmoid Tumor Working Group (DTWG) 2024, USA https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2820212 [dostęp: 09.02.2026]
ESMO 2021	European Society of Medical Oncology (ESMO) 2020, Europa https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)02184-0/pdf [dostęp: 09.02.2026]
G-BA 2025	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2025 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1271/ [dostęp: 24.11.2025]
HAS 2024	Haute Autorite de Sante (HAS), 2024 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3576525/fr/ogsiveo-nirogacestat-tumeurs-desmoides [dostęp: 24.11.2025]
NCCN 2026	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2026, USA https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf [dostęp: 09.02.2026]
NICE 2025	National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2024 https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11559 [dostęp: 24.11.2025]
PTOK 2022	Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTOK) 2022, Polska http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_11_Miesaki_tkanek_miekkich_20221212.pdf [dostęp: 09.02.2026]

Pozostałe publikacje

ChPL Ogsiveo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ogsiveo https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ogsiveo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 09.02.2026]
EPAR Ogsiveo	Assessment report Ogsiveo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ogsiveo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 01.12.2025]
EudraVigilance	https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html [dostęp: 28.11.2025]
FDA FAERS	https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [dostęp: 28.11.2025]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r [dostęp: 09.02.2026]
Ou 2024	Ou J. et al., Efficacy and safety of systemic treatment for progressive and refractory desmoid tumor: a systematic review and Bayesian network meta-analysis, Discov Onc 2024; 15 (619) https://link.springer.com/article/10.1007/s12672-024-01494-z#citeas [dostęp: 04.12.2025]
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3 [dostęp: 28.11.2025]
VigiAccess	https://vigiaccess.org/ [dostęp: 28.11.2025]

9. Załączniki

9.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Tabela 16. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z postępującymi guzami desmoidalnymi, którzy wymagają leczenia ogólnoustrojowego

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
Polskie Towarzystwo Onkologiczne PTOK 2022 Polska Link	<u>Włókniakowatość (aggressive fibromatosis, desmoid-type fibromatosis)</u> • Jako wyjściowe postępowanie najczęściej proponowane są leczenie zachowawcze i czynna obserwacja [III, 2A]. • W przypadkach progresujących, objawowych opcję leczenia stanowi operacja w granicach zdrowych tkanek (niekiedy w połączeniu z pooperacyjną radioterapią). • W przypadku bardzo rozległych zmian, lub gdy operacja wiązałaby się z dużym kalectwem, do rozważenia jest zastosowanie samej RTH (szczególnie u osób w wieku podeszłym) lub leczenie systemowe. Zalecana dawka napromieniania to 56 Gy we frakcjach po 2 Gy [III, 2A]. • W przypadkach nieoperacyjnych, w przypadku bardzo rozległych zmian, gdy operacja lub radioterapia wiązałaby się z dużym kalectwem, zmian progresujących stosowane jest leczenie farmakologiczne — najczęściej jest rozpoczynane od doustnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) [III, 2B]. • Innymi niecytotoksycznymi lekami doustnymi są leki hormonalne: antyestrogeny — tamoksyfen lub MPA (octan medroksyprogesteronu), ale nigdy nie przeprowadzono badań klinicznych z tymi terapiami [IV, 2B]. • W przypadku braku odpowiedzi na NLPZ stosuje się klasyczną chemioterapię cytotoksyczną, z reguły z zastosowaniem antracyklin lub winblastyny/winorelbiny z metotreksatem. • Istnieją również doniesienia o aktywności inhibitorów wielokinazowych, jak sorafenib [II, 2A], pazopanib lub imatynib. Jakość naukowych dowodów: I – Dowody z co najmniej jednego dużego kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją (RCT, <i>randomized controlled trial</i>) o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań RCT bez istotnej heterogeniczności II – Małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań RCT z istotną heterogenicznością III – Prospektywne badania kohortowe IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów Sila zaleceń 1 – Zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomysłność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego 2A – Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomysłność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego 2B – Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto umiarkowany poziom konsensusu zespołu eksperckiego 3 – Zalecenie oparte na materiale dowodowym na jakimkolwiek poziomie jakości, w przypadku którego nie osiągnięto konsensusu zespołu eksperckiego
Desmoid Tumor Working Group DTWG 2024 USA Link	<u><i>Surgical Resection in Primary Sporadic DT</i></u> • <i>In sporadic mesenteric DT cases with complications, such as bleeding, obstruction, or perforation, surgery plays a critical role.</i> <u><i>Local Ablative Techniques and Vascular Therapies</i></u> • <i>Cryoablation has been reported in case series to be an effective alternative treatment for small and moderately sized extra abdominal DT.</i> • <i>Current indication is a growing DT after 2 or more lines of medical therapy or with functional symptoms or pain.</i> • <i>High-intensity focused ultrasound (HIFU) may be a treatment option for small, superficial desmoid tumors. HIFU should not be considered as a primary treatment option for desmoid tumors outside of a randomized clinical trial.</i> <u><i>Systemic treatment options for DT</i></u> • <i>Tyrosine kinase inhibitors, such as sorafenib (high quality of evidence according to GRADE) and pazopanib (very low quality of evidence according to GRADE).</i> • <i>Low-dose (very low quality of evidence according to GRADE) or conventional chemotherapeutic regimens (very low quality of evidence according to GRADE), including low-dose chemotherapy with methotrexate and/or vinorelbine administered intravenously or orally; and liposomal doxorubicin.</i> <u><i>New Systemic Treatments</i></u> • <i>nirogacestat (high quality of evidence according to GRADE).</i>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
European Society for Medical Oncology ESMO 2021 Europa Link	For progressive disease, the optimal strategy needs to be individualised on a multidisciplinary basis and may consist of further watchful waiting, systemic therapies or local therapies such as: • percutaneous cryoablation (extraabdominal cases) [IV, C]; • ILP (if the lesion is confined to an extremity) [IV, C]; • surgery in favourable locations (i.e. abdominal wall) [IV, C]; • definitive RT should be considered after multiple failed lines of treatment or for tumours in critical anatomical locations where surgery would involve prohibitive risk or functional impairment, especially in elderly patients [III, C]. <u>When a systemic therapy is chosen, available options include:</u> • low-dose ChT (such as methotrexate-vinblastine or methotrexate-vinorelbine; oral vinorelbine; taxanes); • sorafenib [II, B]; • pazopanib; • imatinib; • and full-dose ChT (using regimens active in sarcomas, including liposomal doxorubicin); • in addition, HT (tamoxifen, toremifene and GnRH analogues; aromatase inhibitors), nonsteroidal anti-inflammatory drugs and interferon have also long been used, but no prospective studies are available to understand their real activity in this disease. <u>Level of evidence:</u> I – Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity. II – Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity. III – Prospective cohort studies. IV – Retrospective cohort studies or case-control studies. <u>Grades of recommendation:</u> A – Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended. B – Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended. C – Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.), optional.
National Comprehensive Cancer Network NCCN 2026 (ver. 1.2026) USA Link	Systematic therapy agents and regimens with activity in soft tissue sarcoma subtypes and aggressive soft tissue neoplasms – Desmoid Tumors (Aggressive Fibromatosis) <u>Preferred regimens:</u> • nirogacestat (category 1); • sorafenib (category 1); • methotrexate/vinorelbine; • methotrexate/vinblastine; • imatinib; • liposomal doxorubicin; • dacarbazine ± doxorubicin; • pazopanib; <u>Useful in certain circumstances:</u> • sulindac or other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including celecoxib (for pain). <u>Level of evidence:</u> <u>Categories of Evidence:</u> Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate. Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate. All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.2. Strategia wyszukiwania

Tabela 17. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Ogsiveo w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 18.11.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	1 924 223

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#2	Desmoid Tumor OR Aggressive Fibromatosis OR Deep Fibromatosis OR Desmoid-type Fibromatosis	92
#3	Ogsiveo OR nirogacestat	33
#4	#1 AND #2 AND #3	14

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 18. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Ogsiveo w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 18.11.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 337 867
#2	Desmoid Tumor OR Aggressive Fibromatosis OR Deep Fibromatosis OR Desmoid-type Fibromatosis	4 253
#3	Ogsiveo OR nirogacestat	83
#4	#1 AND #2 AND #3	23

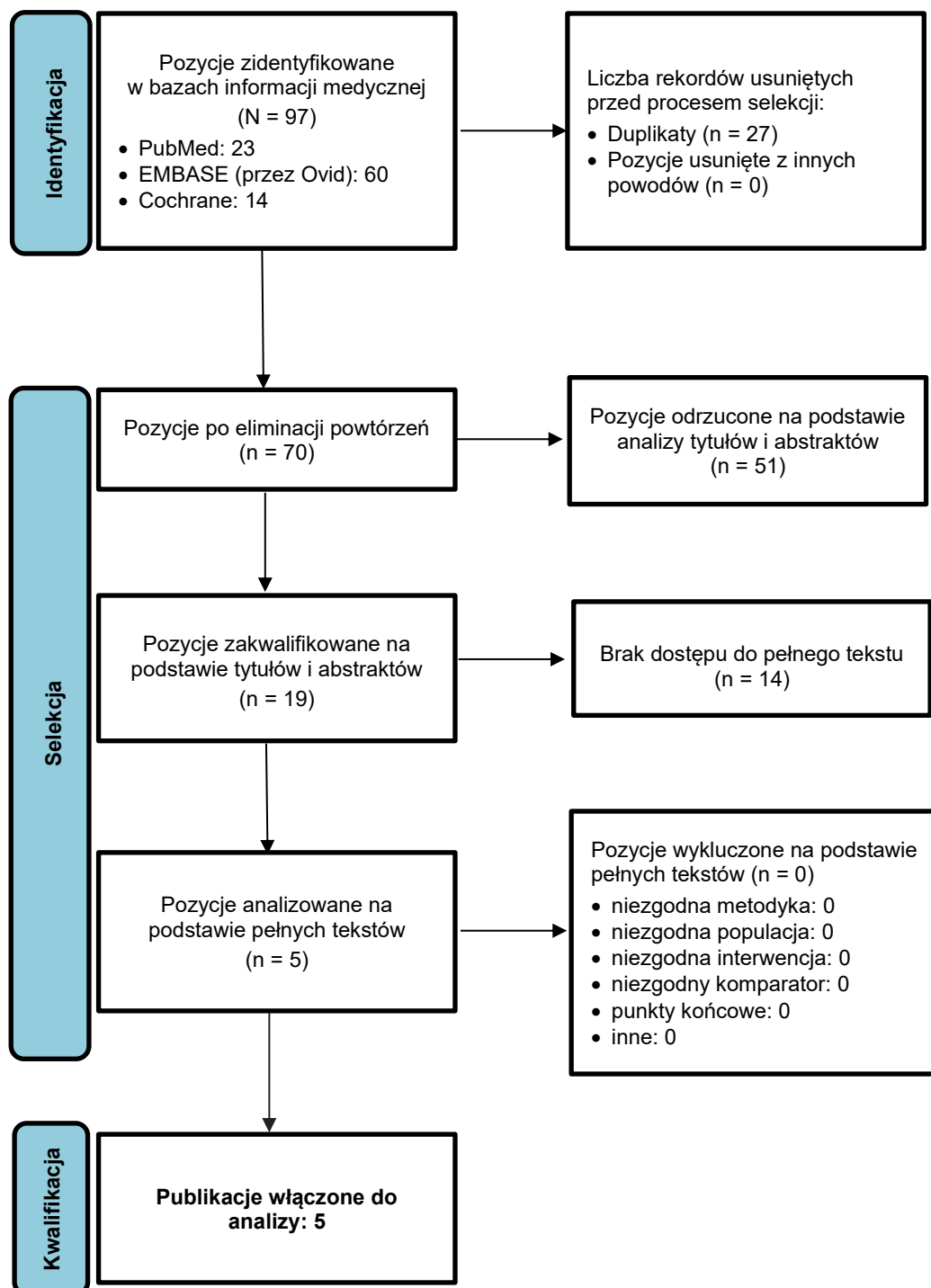
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 19. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Ogsiveo w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 18.11.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af.	2 854 445
#2	randomized controlled trial.af.	1 441 698
#3	controlled clinical trial.af.	502 231
#4	placebo.af.	648 841
#5	clinical trials.af.	1 148 737
#6	(Desmoid Tumor OR Aggressive Fibromatosis OR Deep Fibromatosis OR Desmoid-type Fibromatosis).af	5 792
#7	(Ogsiveo OR nirogacestat).af	454
#8	1 or 2 or 3 or 4 or 5	3 938 474
#9	6 and 7 and 8	60

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.3. Diagram selekcji publikacji



9.4. Kryteria populacji docelowej

Tabela 20. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Ogsiveo

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Wiek ≥ 18 lat.	4.1 „Produkt leczniczy Ogsiveo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującymi guzami desmoidalnymi, którzy wymagają leczenia ogólnoustrojowego.”
Potwierdzony histologicznie DT, który postąpił o $\geq 20\%$ mierzac według RECIST v1.1 w ciągu 12 miesięcy od badania przesiewowego.	4.1 „Produkt leczniczy Ogsiveo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującymi guzami desmoidalnymi, którzy wymagają leczenia ogólnoustrojowego.”
Uczestnik ma jedno z poniższych: - nieleczony, mierzalnie postępujący DT, który uznano za niepodlegający operacji bez ryzyka znacznej chorobowości; - nawracający, mierzalnie postępujący DT po co najmniej 1 linii leczenia (systemowego, radioterapii lub chirurgicznego); - oporny na leczenie, mierzalnie postępujący DT po co najmniej 1 linii terapii (systemowej, radioterapii lub chirurgicznej).	Brak odniesienia w ChPL.
Uczestnik ma DT, którego dalszy postęp nie spowoduje bezpośredniego znacznego ryzyka dla uczestnika.	Brak odniesienia w ChPL.
Uczestnik wyraża zgodę na dostarczenie archiwalnej lub nowej tkanki nowotworowej w celu ponownego potwierdzenia choroby.	Brak odniesienia w ChPL.
Jeśli uczestnik był leczony jakąkolwiek terapią stosowaną w leczeniu DT, musiała ona zostać zakończona co najmniej 28 dni (lub 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który z nich był dłuższy) przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. Wszystkie objawy toksyczności wynikające z poprzedniej terapii musiały ustąpić do $\geq$ stopnia 1 lub wyjściowego poziomu klinicznego.	Brak odniesienia w ChPL.
Uczestnicy, którzy otrzymywali przewlekłe niesteroidowe leki przeciwzapalne w ramach leczenia schorzeń innych niż DT, musieli je przyjmować przed udokumentowanym postępem choroby DT oraz w stabilnej dawce przez co najmniej 28 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.	Brak odniesienia w ChPL.
Uczestnik miał wynik w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 2 podczas badania przesiewowego.	Brak odniesienia w ChPL.
Uczestnik wyraził świadomą zgodę, która obejmowała zgodę na przestrzeganie wymagań i ograniczeń wymienionych w formularzu świadomej zgody oraz w protokole.	Brak odniesienia w ChPL.
Uczestnik ma prawidłową czynność narządów i szpiku kostnego.	4.2 „. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. (...) Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.”
Stosowanie środków antykoncepcyjnych przez mężczyzn lub kobiety powinno być zgodne z lokalnymi przepisami dotyczącymi metod antykoncepcji dla osób uczestniczących w badaniach klinicznych. Mężczyźni mogą wziąć udział w badaniu, jeśli wyrażą zgodę na następujące warunki w trakcie leczenia i przez co najmniej 90 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku: powstrzymanie się od oddawania lub przechowywania nasienia; ORAZ:	4.6 „Kobietom w wieku rozrodczym i mężczyznom mającym partnerki w wieku rozrodczym należy zalecić unikanie ciąży podczas stosowania produktu Ogsiveo. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia produktem Ogsiveo i przez 1. tydzień po przyjęciu ostatniej dawki produktu Ogsiveo. Nie wiadomo, czy nirogacestat zmniejsza skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych działających ogólnoustrojowo. Pacjentom podczas leczenia produktem Ogsiveo i przez 1. tydzień po przyjęciu ostatniej dawki produktu Ogsiveo należy zalecić

Badanie rejestracyjne	ChPL
- powstrzymanie się od stosunków seksualnych zgodnie z preferowanym i zwyczajowym stylem życia (powstrzymywanie się od stosunków seksualnych w długim okresie i w sposób ciągły) oraz wyrazić zgodę na powstrzymywanie się od stosunków seksualnych; LUB - wyrazić zgodę na stosowanie prezerwatyw męskich podczas stosunków seksualnych z kobietami w wieku rozrodczym. Dodatkowa forma antykoncepcji powinna być również stosowana przez partnerkę, jeśli jest ona w wieku rozrodczym. Kobieta kwalifikuje się do udziału w badaniu, jeśli nie jest w ciąży ani nie karmi piersią i spełnia co najmniej jeden z poniższych warunków: - nie jest w wieku rozrodczym (nie jest kobietą w wieku rozrodczym, nie planuje ciąży i nie stosuje skutecznej metody antykoncepcyjnej); LUB - jest w wieku rozrodczym, ale powstrzymuje się od stosunków płciowych lub stosuje jedną wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w okresie leczenia i przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki aktywnego leku badanego. W przypadku stosowania hormonalnej antykoncepcji wymagana jest druga metoda antykoncepcji, ponieważ jednoczesne stosowanie nirogacestatu może zmienić stężenie hormonalnych środków antykoncepcyjnych w osoczu, co może spowodować zmniejszenie ich skuteczności. Ponadto uczestniczka zgadza się nie pobierać ani nie oddawać komórek jajowych (komórek jajowych, oocytów) w celu reprodukcji w okresie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki aktywnego leku badanego. Badacz powinien ocenić skuteczność metody antykoncepcyjnej w odniesieniu do pierwszej dawki leku badanego; - kobieta w wieku rozrodczym musi uzyskać ujemny wynik testu ciążowego w surowicy podczas badania przesiewowego oraz ujemny wynik testu ciążowego w moczu podczas wizyty wyjściowej przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; - badacz jest odpowiedzialny za przegląd historii medycznej, historii menstruacyjnej i ostatniej aktywności seksualnej w celu zmniejszenia ryzyka włączenia do badania kobiety we wczesnym stadium nie wykrytej ciąży.	stosowanie co najmniej jednej wysoce skutecznej metody antykoncepcji (takiej jak wkładka wewnątrzmaciczna) lub dwóch uzupełniających się metod antykoncepcji, w tym metody barierowej. Kobiętom w wieku rozrodczym należy zalecić niezwłoczne poinformowanie lekarza w przypadku stwierdzenia lub podejrzenia ciąży oraz zaprzestanie stosowania produktu Ogsiveo w przypadku zajścia w ciążę. Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny oddawać komórek jajowych (oocytów) podczas leczenia produktem Ogsiveo i przez 1. tydzień po przyjęciu ostatniej dawki produktu Ogsiveo. Pacjenci płci męskiej, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia produktem Ogsiveo i przez 1. tydzień po przyjęciu ostatniej dawki produktu Ogsiveo. Pacjenci płci męskiej nie powinni oddawać nasienia podczas leczenia produktem Ogsiveo i przez 1. tydzień po przyjęciu ostatniej dawki produktu Ogsiveo. (...) Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia produktem Ogsiveo. U kobiet w wieku rozrodczym, u których wystąpił brak miesiączki podczas leczenia produktem Ogsiveo, należy rozważyć wykonanie testu ciążowego.”
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Uczestnik cierpiał na zespół złego wchłaniania lub wcześniejsze schorzenia żołądkowo-jelitowe, które mogły zaburzać wchłanianie nirogacestatu (np. bypass żołądkowy, opaska żołądkowa lub inne zabiegi żołądkowe, które mogłyby zmienić wchłanianie); podawanie nirogacestatu przez sondę nosowo-żołądkową lub sondę gastrostomijną było niedozwolone.	Brak odniesienia w ChPL.
Uczestnik doświadczył któregośkolwiek z poniższych zdarzeń w ciągu 6 miesięcy od podpisania świadomej zgody: klinicznie istotna choroba serca (klasa III lub IV według NYHA); zawał mięśnia sercowego; ciężka/niestabilna dławica piersiowa; pomostowanie tętnic wieńcowych/obwodowych; objawowa zastoinowa niewydolność serca; udar mózgowo-naczyniowy; przemijający napad niedokrwienny; objawowa zatorowość płucna.	Brak odniesienia w ChPL.
Uczestnik miał nieprawidłowy odstęp QT skorygowany według wzoru Fridericia (QTcF; >450 ms dla mężczyzn, >470 ms dla kobiet lub >480 ms dla uczestników z blokiem odnogi pęczka Hisa) po skorygowaniu elektrolitów (potrójne odczyty elektrokardiogramu [EKG], wykonane w odstępie około 2–3 minut i uśrednione) podczas badania przesiewowego.	Brak odniesienia w ChPL.
W momencie wyrażenia świadomej zgody uczestnik stosował leki, o których wiadomo, że wydłużają niekorekcyjowany odstęp QT (QT)/QTcF, w tym leki przeciwyrtmiczne klasy Ia (np. chinidyna, prokainamid, disopromid) i klasy III (np. dofetylid, ibutyliid, sotalolol). Leki niebędące	4.5 „Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. klarytromycyną, doustnym ketokonazolem, itrakonazolem) i umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. erytromycyną i flukonazolem). Należy rozważyć jednoczesne zastosowanie

Badanie rejestracyjne	ChPL
lekami przeciwartymicznymi, które mogą wydłużać odstępow QT/QTcF, były dozwolone, pod warunkiem że uczestnik nie miał dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia torsades de pointes.	alternatywnych produktów leczniczych, które nie hamują CYP3A4 lub hamują go w minimalnym stopniu. Jeśli alternatywne produkty lecznicze nie są dostępne, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Ogsiveo na okres, w którym podawany jest silny lub umiarkowany inhibitor CYP3A4. (...) Oczekuje się, że umiarkowane i silne induktory spowodują istotne klinicznie zmniejszenie ekspozycji na nirogacestat, co może prowadzić do zmniejszenia skuteczności. Należy zatem unikać jednoczesnego leczenia silnymi induktorami CYP3A4 (np. karbamazepiną, fenytoiną, ryfampicyną, fenobarbitem i ziołem dziurawca zwyczajnego) oraz umiarkowanymi induktorami CYP3A4 (np. efawirenzem i etrawiryną). U pacjentów, u których wskazane jest stosowanie leków indukujących CYP3A4, należy wybrać alternatywne leki o mniejszym potencjale indukowania aktywności enzymu. (...) Produktu leczniczego Ogsiveo nie należy stosować jednocześnie z substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. cyklosporyna, takrolimus, digitoksyna, warfaryna, karbamazepina)."
Uczestnik wcześniej otrzymywał lub otrzymuje terapię inhibitorami GS lub terapię przeciwciałami anty-Notch.	Brak odniesienia w ChPL.
Uczestnik stosował jakiegokolwiek leczenie DT, w tym TKI, niesteroidowe leki przeciwzapalne (długotrwałe codzienne stosowanie) lub jakiegokolwiek leczenie eksperymentalne przez 28 dni (lub 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który z nich był dłuższy) przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. LUB Uczestnik rozpoczął jakiegokolwiek leczenie DT po udokumentowanym postępie choroby DT.	Brak odniesienia w ChPL.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Ogsiveo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ogsiveo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 19.11.2025], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 19.11.2025] i ChPL Ogsiveo https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ogsiveo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 19.11.2025].

9.5. Ocena jakości badań

Tabela 21. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
Brakujące dane o wynikach	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędu	Niskie

9.6. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Ogsiveo (data wyszukiwania: 24.11.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 990 957
#2	Ogsiveo OR nirogacestat	83
#3	#1 AND #2	5

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.7. Diagram selekcji publikacji HTA

