

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-454/V1/29052026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de nirogacestat (Ogsiveo®) para el tratamiento de pacientes adultos con tumores desmoides progresivos que precisan tratamiento sistémico

Fecha de publicación: 29 de mayo de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

1.- Introducción	1
2.- Datos sobre la autorización	3
3.- Discusión.....	3
4.- Conclusión	12
5.- Grupo de expertos.....	13
6.- Referencias.....	14

1.- Introducción

El tumor desmoide (TD), también tipificado como fibromatosis agresiva (FA) o fibromatosis de tipo desmoide, es una neoplasia fibroblástica y miofibroblástica monoclonal que se origina en los tejidos blandos profundos, abarcando fascias musculares, estructuras aponeuróticas y tejido conectivo intermuscular (1).

A lo largo del documento se utilizará el término tumor desmoide (TD) por ser la denominación más aceptada internacionalmente, aunque es sinónimo de fibromatosis agresiva (FA) o fibromatosis de tipo desmoide.

Se caracteriza biológicamente por su incapacidad intrínseca para producir diseminación metastásica, lo que le confiere una clasificación histológica de grado intermedio localmente agresiva; sin embargo, exhibe un curso clínico impredecible y localmente muy agresivo, con una invasión tisular profunda y una elevada propensión a la recidiva tras la intervención quirúrgica (1,2,3).

Su patogénesis se fundamenta en la desregulación de la vía de señalización Wnt/ β -catenina, que conduce a la acumulación anómala y translocación nuclear de β -catenina, promoviendo la proliferación celular descontrolada (4,5). A nivel genómico, aproximadamente el 85% de los casos esporádicos son impulsados por mutaciones somáticas en el gen *CTNNB1*, mientras que entre un 5% y un 15% de las incidencias obedecen a mutaciones germinales inactivadoras en el gen supresor de tumores APC, manifestándose clínicamente en el contexto de la poliposis adenomatosa familiar (PAF) o el síndrome de Gardner (4,6).

El TD es una neoplasia rara, con una incidencia estimada de 2 a 4 casos por millón de habitantes y representa el 0,03% de todas las neoplasias. Afecta preferentemente a mujeres (ratio mujer:hombre aproximadamente 2:1) y presenta una

edad pico de aparición entre los 30 y 40 años, aunque puede diagnosticarse en un rango amplio entre los 15 y 60 años. Puede localizarse en regiones intraabdominales o extraabdominales. Aproximadamente entre el 5% y el 10% de los casos se desarrollan en el contexto de PAF (7,8,9,10).

La evolución clínica es heterogénea y puede seguir tres patrones: crecimiento rápido e invasivo, estabilización prolongada o regresión espontánea. Entre el 20% y el 60% de los tumores presentan estabilización o regresión sin tratamiento, fenómeno que puede ocurrir incluso tras una progresión radiológica inicial (1–3,11).

En cuanto a la gravedad:

- Gravedad leve a moderada: los tumores ubicados en la pared abdominal (muy frecuentes en mujeres durante el embarazo o el posparto) suelen presentar un comportamiento más predecible e indolente, exhibiendo las tasas más altas de estabilización y regresión espontánea (12,13).
- Gravedad alta (compromiso vital): las localizaciones intraabdominales y mesentéricas, así como las de cabeza y cuello, representan las formas más críticas y de mayor riesgo. Pueden infiltrar vasos sanguíneos mayores, plexos nerviosos u órganos viscerales, provocando complicaciones que amenazan la vida, tales como obstrucción intestinal, isquemia mesentérica, perforación visceral, hidronefrosis o compresión de la vía aérea. Las formas asociadas a la PAF casi siempre son intraabdominales, a menudo multifocales, y presentan un curso clínico particularmente tórpido y grave (14,15).

El pronóstico de la enfermedad presenta un perfil característico y complejo. La esperanza de vida es normal para la gran mayoría de los pacientes con tumores extraabdominales o de la pared abdominal. La mortalidad global es muy baja, pero puede alcanzar hasta un 20% en los casos intraabdominales severos asociados a la PAF, principalmente a causa de complicaciones derivadas del tumor (como sepsis abdominal o fallo intestinal tras múltiples cirugías) (10,16,17).

Respecto a la recidiva local, existe una elevadísima propensión a la recurrencia local, reportándose tasas que oscilan entre el 24% y el 77% tras una resección quirúrgica, independientemente de que la cirugía haya logrado márgenes microscópicos negativos (R0). Por este motivo, la cirugía ya no es el tratamiento de primera línea en la mayoría de los casos (9).

El pronóstico funcional y psicológico es desfavorable. La enfermedad produce un impacto devastador en la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) debido al dolor crónico refractario, fatiga persistente, limitación grave de la movilidad articular y secuelas funcionales que generan una carga psicosocial comparable a la de los pacientes con sarcomas de alto grado (9).

Debido a la naturaleza biológica de la enfermedad, el objetivo terapéutico principal ha transitado de la erradicación oncológica macro y microscópica (debido a las elevadas complicaciones de la cirugía) hacia la optimización del control volumétrico del tumor, la mitigación del dolor crónico, la preservación de la funcionalidad estructural y la mejora de la HRQoL (1).

El algoritmo de tratamiento actual establece las siguientes pautas de manejo:

- Vigilancia activa (Wait-and-See): Constituye el estándar de cuidado en primera línea para pacientes asintomáticos o con síntomas leves. Se fundamenta en la evidencia de que entre un 20% y un 60% de los tumores experimentan estabilización a largo plazo o regresión espontánea sin intervención. Requiere monitorización clínica y radiológica estricta mediante resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC) en intervalos de 1 a 3 meses inicialmente, espaciándose a 6 meses o anualmente tras documentar la estabilidad de la masa (1).
- Criterios de intervención activa: El paso hacia un tratamiento activo está justificado ante la presencia de progresión radiológica persistente, empeoramiento de los síntomas (dolor refractario a analgésicos), deterioro funcional o cuando la lesión amenaza estructuras neurovasculares u órganos vitales. En cuanto al tratamiento

actual de la patología y opciones terapéuticas, se priorizan las terapias sistémicas médicas y las técnicas locoregionales mínimamente invasivas sobre la cirugía tradicional:

- Terapias sistémicas farmacológicas. Se recomiendan como tratamiento activo de primera línea frente a la enfermedad progresiva, sintomática o que amenaza alguna función:
 - Inhibidores de la γ -secretasa: nirogacestat es el primer y único fármaco aprobado en la Unión Europea para el tratamiento del TD progresivo en adultos. Su mecanismo inhibe la vía Notch. La vía Notch se interconecta con la vía de señalización de Wnt/APC/b-catenina pudiendo influir en el desarrollo de los tumores desmoides (18).
 - Inhibidores de la Tirosina Quinasa (TKI): agentes dirigidos como imatinib, sorafenib, and pazopanib son opciones utilizadas en la práctica clínica fuera de indicación (1,3,9,19,20,21)
 - Quimioterapia citotóxica: se reserva primordialmente para escenarios de "crisis desmoide", enfermedad rápidamente progresiva o ubicaciones anatómicas críticas (como la intraabdominal severa). Los regímenes preferidos, por su eficacia y menor toxicidad, son las dosis bajas de metotrexato en combinación con alcaloides de la vinca (vinorelbina o vinblastina) o el uso de doxorubicina liposomal pegilada (PLD) (1,3,9).

2.- Datos sobre la autorización

- En base al Reglamento (CE) N.º 726/2004, la Comisión Europea, con fecha 14/08/2025 ha adoptado una Decisión para la autorización de nirogacestat en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con tumores desmoides progresivos que precisan tratamiento sistémico, reflejando las conclusiones científicas adoptadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Los datos de referencia para la evaluación de este IPT proceden de la Ficha Técnica (FT) y el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) del medicamento Ogsiveo, publicados en la web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (18, 22).
- Este medicamento ha sido designado medicamento huérfano (23).
- Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad (18).

3.- Discusión (18,22)

Los datos de eficacia y seguridad de nirogacestat en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con TD progresivos que precisan tratamiento sistémico, provienen principalmente del estudio pivotal NIR-DT-301 (DeFi) (24,25,26). Es un ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado con el objetivo de determinar la eficacia y seguridad de nirogacestat en una población adulta con TD o FA en fase de progresión. Fueron elegibles los pacientes con TD histológicamente confirmados que habían progresado $\geq 20\%$ según RECIST v1.1 en los 12 meses previos a la selección. Se excluyeron situaciones de emergencia vital inmediata que requiriesen intervención quirúrgica urgente, pero se incluyeron pacientes con enfermedad progresiva sintomática o con riesgo de compromiso funcional que justificaba tratamiento sistémico. El diseño experimental contempló una asignación aleatoria en proporción 1:1 entre el brazo de intervención, que recibió nirogacestat en una dosis de 150 mg dos veces al día (BID, por sus siglas en inglés), y el brazo de control, al que se le administró placebo. El tratamiento se administró de forma continua en ciclos de 28 días y se mantuvo hasta la documentación de progresión de la enfermedad, el fallecimiento del paciente o la aparición de toxicidad inaceptable. La metodología de aleatorización incluyó una estratificación basada en la localización anatómica del tumor diana, diferenciando entre tumores intraabdominales (incluyendo mesenterio y pelvis) y tumores extraabdominales (como cabeza, cuello, extremidades o

pared abdominal). Tras completar la fase de doble ciego, los participantes que experimentaron progresión o aquellos que continuaban en el estudio tras el análisis primario tuvieron la opción de ingresar en una fase de extensión abierta.

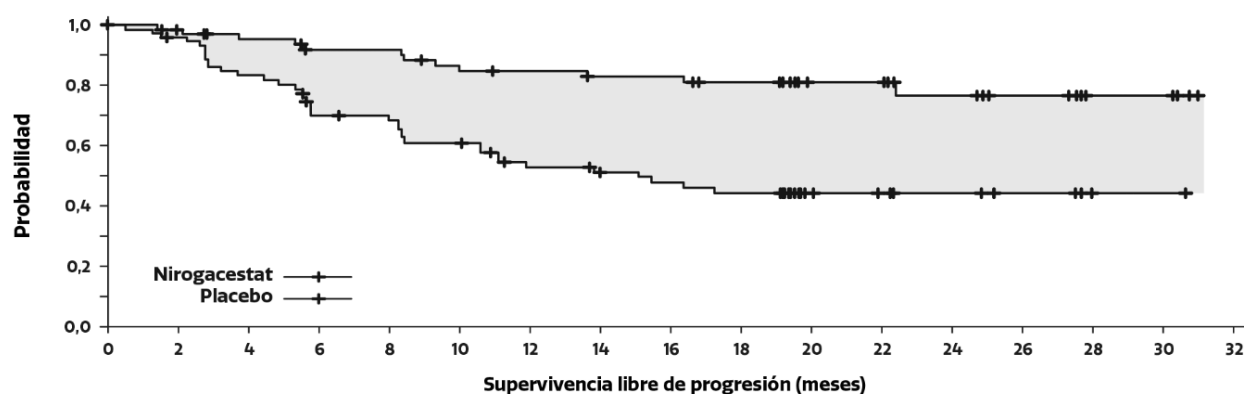
La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP), definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la fecha de la primera evaluación de progresión o muerte por cualquier causa. La progresión se determinó radiográficamente por una Revisión Central de Imágenes Ciega e Independiente (BICR, por sus siglas en inglés) utilizando los criterios RECIST v1.1 o clínicamente según la evaluación del investigador y confirmada mediante una BICR.

Entre las variables secundarias destacan:

- Tasa de respuesta objetiva (TRO), definida como la proporción de participantes que alcanzan una respuesta completa (CR) o parcial (PR), confirmada mediante revisión central de imágenes conforme a los criterios RECIST v1.1, y utilizada para evaluar la capacidad del tratamiento para reducir la carga tumoral.
- Duración de la respuesta (DoR), definida como el tiempo transcurrido desde la primera documentación de una respuesta objetiva (CR o PR) hasta la progresión de la enfermedad o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero, con el fin de cuantificar la persistencia del beneficio clínico en los pacientes respondedores.
- Resultados informados por los pacientes (PRO), evaluados mediante múltiples escalas: 1) BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form) para valorar intensidad y repercusión funcional del dolor; 2) GODDESS (Desmoid Tumor Symptom Scale y Desmoid Tumor Impact Scale), diseñadas específicamente para TD; y 3) EORTC QLQ-C30 para calidad de vida global. Limitación metodológica: Las escalas GODDESS y EORTC QLQ-C30 no habían sido validadas psicométricamente en población con TD en el momento del estudio, lo que limita la interpretabilidad de los cambios observados.

De acuerdo con los resultados del estudio pivotal DeFi, los pacientes tratados con nirogacestat mostraron una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la variable principal de eficacia, la supervivencia libre de progresión (SLP), en comparación con placebo. El análisis principal mostró un Hazard ratio (HR) de 0,29 (IC95%: 0,15–0,55; $p < 0,001$), lo que indica una reducción del 71% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte. En el momento del corte de datos del análisis principal, la mediana de SLP no se había alcanzado en el brazo tratado con nirogacestat, mientras que en el grupo placebo fue de 15,1 meses (IC95%: 8,4–no alcanzado). Asimismo, la probabilidad estimada de permanecer libre de progresión a los 24 meses fue del 76% en el grupo tratado con nirogacestat, en comparación con el 44% en el grupo control (véase la figura 1).

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión (SLP) en el estudio DeFi. Comparación entre nirogacestat 150 mg BID (n=70) y placebo (n=72). HR: 0,29 (IC95%: 0,15-0,55; $p < 0,001$). Fuente: Ficha técnica Ogsiveo®, EMA.



N.º de participantes en riesgo:

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

En relación con las variables secundarias, la TRO, confirmada mediante revisión central, fue significativamente superior en el brazo tratado con nirogacestat, alcanzando el 41% (IC95%: 29,8–53,8) frente al 8% (IC95%: 3,1–17,3) observado en el grupo placebo ($p < 0,001$). El tiempo medio de respuesta confirmado para primera respuesta fue de 5,6 meses para nirogacestat vs 11,1 meses para el grupo placebo. La mediana para el mejor cambio en porcentaje del tamaño del tumor diana fue de -27,1 % para nirogacestat y de 2,3 para placebo. En cuanto a la profundidad de la respuesta, el 7% de los pacientes tratados con nirogacestat presentó una respuesta completa (RC), sin registrarse respuestas completas en el grupo placebo, mientras que el 34% alcanzó una respuesta parcial (RP) en el grupo de nirogacestat frente al 8% en el grupo control.

En cuanto a la DoR, la mediana no fue estimable para ninguno de los brazos de tratamiento en el momento del análisis, lo que sugiere inmadurez de los datos o un número insuficiente de eventos para su cálculo.

En el análisis de los PRO, se observaron mejoras estadísticamente significativas a favor de nirogacestat frente a placebo en múltiples dominios de síntomas y calidad de vida. Las mejoras en la calidad de vida se produjeron de manera temprana y se mantuvieron a largo plazo, lo cual fue considerado un beneficio clínico fundamental.

En conjunto, estos resultados indican que el tratamiento con nirogacestat no solo reduce la carga sintomática, sino que también se asocia con mejoras significativas en la calidad de vida y en el funcionamiento físico y diario de los pacientes en comparación con placebo.

Los análisis de subgrupos para la variable principal (SLP) sugieren que el beneficio es consistente con independencia del sexo, la localización del tumor (intra o extraabdominal) o la presencia de mutaciones en los genes *CTNNB1* o *APC*.

El estudio 14-C-0007 es un ensayo clínico de fase 2 que aporta evidencia de apoyo para el uso de nirogacestat en el tratamiento de TD (27,28). Se trata de un estudio de fase 2, abierto y de un solo brazo, sin aleatorización ni cegamiento. El tratamiento se administró a la dosis recomendada de 150 mg BID, de forma continua en ciclos de 21 días.

La población incluida estuvo constituida por pacientes adultos con TD confirmados histológicamente, con enfermedad no susceptible de resección curativa ni de radioterapia con intención definitiva. Como criterio relevante de inclusión, los pacientes debían haber presentado progresión de la enfermedad tras al menos una línea previa de tratamiento estándar. En total, se incluyeron 17 pacientes en la población de seguridad.

La variable principal de eficacia fue la TRO, definida como la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta RC o RP, confirmada de acuerdo con los criterios RECIST v1.1 mediante evaluación radiológica (TC o RM). La TRO se alcanzó en el 31% de los pacientes (IC95%: 11,0–58,7).

De los 17 pacientes tratados, 16 fueron evaluables para la respuesta. Los resultados evidenciaron actividad clínica de nirogacestat y contribuyeron a definir su perfil de seguridad a largo plazo. En la población integrada de pacientes con TD, la mediana de duración del tratamiento fue de más de 25 meses (rango de 3 a 30 meses).

En cuanto al perfil de seguridad de nirogacestat en el estudio DeFi, se observa una mayor carga de toxicidad en comparación con el grupo control, caracterizada por una alta frecuencia de acontecimientos adversos (AA), predominantemente de grado leve a moderado, aunque con una incidencia relevante de eventos de mayor gravedad y de toxicidades específicas asociadas a su mecanismo de acción. El porcentaje de pacientes con AA relacionados con el tratamiento de grado ≥ 3 fue del 55% en el grupo tratado con nirogacestat, frente al 17% en el grupo placebo. Asimismo, la incidencia de AA graves (SAE) relacionados con el tratamiento fue del 13% en el brazo nirogacestat, en comparación con el 0% en el brazo placebo. Estas diferencias se reflejan también en la tasa de discontinuación definitiva por AA (20% frente a 1%) y en la necesidad de ajustes de dosis, requeridos en el 42% de los pacientes tratados con nirogacestat, sin registrarse reducciones en el brazo placebo.

Los AA más frecuentes ($\geq 25\%$) en el grupo de nirogacestat (frente a placebo) incluyeron diarrea (84% frente a 35%), náuseas (54% frente a 39%), fatiga (51% frente a 36%), hipofosfatemia (42% frente a 7%), erupción maculopapular (32% frente a 6%), cefalea (29% frente a 15%) y estomatitis (29% frente a 4%). En la población femenina con potencial reproductivo, la toxicidad ovárica constituye un riesgo clínicamente relevante, con una incidencia del 75% de disfunción ovárica (incluyendo amenorrea o insuficiencia ovárica) en el grupo tratado con nirogacestat, sin casos notificados en el grupo placebo. La resolución de la toxicidad ovárica en los pacientes que interrumpieron nirogacestat por cualquier motivo fue del 100%, 11 de 11. Se reportó resolución en 10 de 14 (71%) pacientes mientras recibían tratamiento con nirogacestat. En conjunto, la toxicidad ovárica se resolvió en el 78%, 21 de 27 de las mujeres en edad reproductiva que experimentaron este AA (29)

A pesar de esta carga de toxicidad, la mediana de la duración de la exposición fue prolongada, con más de la mitad de los pacientes tratados durante al menos dos años, lo que sugiere que los efectos adversos pueden manejarse mediante modificaciones de dosis e interrupciones temporales del tratamiento. En conjunto, la duración de la exposición se considera adecuada para la evaluación del perfil de seguridad a largo plazo.

El estudio DeFi presenta diversas limitaciones metodológicas que deben considerarse al interpretar sus resultados. En primer lugar, los datos de supervivencia aún se consideran inmaduros, ya que no fue posible estimar la mediana de la DoR. Esto se debe a que una elevada proporción de pacientes respondedores permanecía libre de progresión en el momento del corte de datos, lo que limita la evaluación de la durabilidad de las respuestas más allá de los cuatro años.

La mediana de seguimiento fue de 15,9 meses. No obstante, en los pacientes que continuaron en la fase de seguimiento se observó una mayor exposición al tratamiento, con una mediana de exposición a nirogacestat de 33,6 meses. En este grupo, el 78,8 % de los pacientes permanecía libre de progresión de la enfermedad a los cuatro años, lo que sugiere un beneficio clínico sostenido de nirogacestat a largo plazo.

Por otra parte, la representatividad de la población incluida es limitada, con una baja proporción de pacientes con estado funcional ECOG >1 , edad avanzada o comorbilidades relevantes, lo que restringe la generalización de los resultados a la práctica clínica habitual. El uso de placebo como comparador, aunque aceptado desde el punto de vista regulatorio ante la ausencia de opciones terapéuticas autorizadas específicas, impide establecer el posicionamiento relativo del tratamiento frente a las opciones empleadas en la práctica clínica, como los inhibidores de tirosina quinasa o la quimioterapia.

En relación con las variables PRO, las escalas GODDESS y EORTC QLQ-C30 no habían sido específicamente validadas desde el punto de vista psicométrico en población con tumores desmoides, lo que limita la interpretabilidad de los cambios observados. Finalmente, los datos sobre la reversibilidad de la toxicidad ovárica son aún limitados, dado el escaso seguimiento disponible tras la discontinuación del tratamiento, lo que introduce incertidumbre en relación con la recuperación completa de la función ovárica y el impacto potencial sobre la fertilidad futura.

Nirogacestat aborda una necesidad médica no satisfecha al ser el primer fármaco con indicación específica para TD progresivos. La magnitud del beneficio en términos de SLP es sustancial y se acompaña de una mejora significativa en los PRO. El tratamiento con nirogacestat logró una reducción rápida y mantenida del dolor (medido por la escala BPI-SF) y una mejora en la funcionalidad física y global (EORTC QLQ-C30, GODDESS).

Si se aplican marcos de evaluación de valor, como la escala ESMO-MCBS, la combinación de un HR inferior a 0,3 junto con mejoras estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) y el control sintomático sitúa a este fármaco como una opción de alto valor clínico en una enfermedad que, aunque no metastásica, es localmente agresiva y potencialmente muy discapacitante. En el ensayo DeFi, nirogacestat demuestra una reducción muy significativa del riesgo de progresión (HR 0,29), acompañada de una ganancia absoluta relevante en SLP y una mejora en calidad de vida. No obstante, el resultado en la escala ESMO-MCBS es de 3,

condicionado por el uso de la SLP como variable principal y por una toxicidad no despreciable, lo que sugiere que la herramienta podría infraestimar el beneficio clínico real en el contexto específico de los TD (30).

El beneficio observado es aplicable a pacientes adultos que presentan TD con crecimiento documentado o síntomas que obliguen a abandonar la estrategia de "espera vigilante". Su administración por vía oral podría aportar una mayor conveniencia posológica frente a los regímenes de quimioterapia intravenosa, aunque esto no ha sido estudiado. El valor añadido radica en la capacidad del fármaco para inducir respuestas duraderas y estabilizar la enfermedad en pacientes refractarios. Sin embargo, persiste la incertidumbre sobre la duración óptima del tratamiento y la recuperación a largo plazo de la función ovárica, aspectos que se están monitorizando a través de estudios posautorización. Actualmente está en marcha el reclutamiento de un ensayo fase IV multicéntrico, internacional para evaluar la toxicidad ovárica en mujeres premenopáusicas cuyos tumores desmoides están siendo tratados con nirogacestat (31).

Actualmente, no se dispone de comparaciones directas frente a las terapias sistémicas empleadas fuera de indicación en España, como sorafenib, pazopanib o regímenes de quimioterapia (metotrexato/vinblastina o doxorubicina liposomal).

Aunque ensayos previos con sorafenib han mostrado beneficios en SLP en poblaciones similares, la ausencia de comparaciones indirectas ajustadas robustas (MAIC o similares) impide establecer una superioridad jerárquica clara. La comparación con la literatura es dificultosa debido a las diferencias en los criterios de inclusión (definición de progresión previa) y en el manejo de la variable de progresión clínica. Por tanto, la principal incertidumbre para el posicionamiento radica en la falta de datos que permitan discernir el lugar de nirogacestat frente a los TKIs, especialmente considerando el perfil de toxicidad diferencial (ovárica en nirogacestat vs. cardiovascular/palmo plantar en TKIs).

La alta tasa de discontinuación (20% en el brazo experimental) y el cese prematuro del estudio DeFi antes de alcanzar el número de eventos planificado (49 de 51) podrían introducir sesgos, aunque los análisis de sensibilidad apoyan la robustez de los resultados.

El estudio de Gounder et al del 2018 representa el estudio de referencia para el uso de sorafenib en TD, siendo un ensayo fase 3 con rigor metodológico (32). Se trata de un ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego y controlado con placebo. Se permitió el cruce de pacientes del brazo placebo al brazo activo tras la progresión. Incluyó a 85 pacientes con TD progresivos o refractarios. La población presentaba una carga de enfermedad avanzada. La variable principal es la misma que el estudio DeFi, la SLP, cuya mediana no fue alcanzada para sorafenib vs. 11,3 meses para placebo. Tasa de SLP a los 2 años fue 81% (sorafenib) vs. 36% (placebo). HR: 0,13 (IC95%: 0,05-0,31). La TRO observada fue 33% para sorafenib vs. 20% para placebo. En cuanto a los resultados de seguridad, el 78% de los pacientes en el brazo de sorafenib experimentaron AA de grado 3 o superior. Los AA más comunes incluyeron: rash (73%), fatiga (67%), hipertensión (55%), síndrome mano-pie (suele ser el motivo principal de reducción de dosis) y diarrea.

El estudio DeFi cuenta con un tamaño muestral superior (N=142 vs N=85) y una metodología de evaluación de la SLP más estricta, basada en una BICR, mientras que el estudio de sorafenib se basó en la evaluación del investigador. Además, el estudio DeFi exigió una progresión radiográfica documentada mediante RECIST de al menos el 20% en el año previo, asegurando que se trataba de una población con enfermedad activa, reduciendo el sesgo que podría introducir la historia natural de crecimiento indolente en algunos TD. Ambos estudios se centran en pacientes con TD progresivos. Sin embargo, el estudio DeFi presenta una mayor granularidad en la estratificación por localización (intra vs extraabdominal). Una diferencia relevante es que en el estudio de sorafenib se permitió el cruce de pacientes, lo que puede dificultar la interpretación de los datos de seguridad a largo plazo y supervivencia global, aunque no impacta en la variable principal de SLP.

Ambos fármacos demuestran superioridad frente a placebo en sus respectivos estudios. La comparación numérica de los HR (sorafenib: 0,13 vs nirogacestat: 0,29) no permite inferir superioridad de uno sobre otro debido a diferencias

sustanciales en: los criterios de progresión previa (sorafenib: sin umbral RECIST predefinido; nirogacestat: $\geq 20\%$ en 12 meses); la metodología de evaluación de SLP (sorafenib: evaluación del investigador; nirogacestat: BICR); y las características poblacionales basales (velocidad de crecimiento tumoral, localizaciones, tratamientos previos). Solo estudios head-to-head o análisis indirectos ajustados (MAIC) permitirían establecer comparaciones válidas de eficacia relativa. En cuanto a seguridad, nirogacestat presenta menor frecuencia de toxicidad grado ≥ 3 (55% vs 78%), pero con un perfil distintivo que incluye disfunción ovárica (75% en mujeres premenopáusicas, ausente con sorafenib), mientras que sorafenib se asocia a toxicidad cardiovascular (hipertensión 55%) y síndrome mano-pie (motivo principal de reducción de dosis).

El TKI pazopanib también se evaluó prospectivamente en un estudio aleatorizado de fase 2 (DESMOPAZ) (33). Se trató de un ensayo clínico multicéntrico, abierto y aleatorizado (2:1), que comparó pazopanib 800 mg una vez al día frente a la quimioterapia estándar con metotrexato y vinblastina (MTX-VBL) (31).

La variable principal del estudio fue la tasa de SLP. A los 6 meses, la SLP fue del 83,7% (IC95%: 70–91) en el grupo tratado con pazopanib, superando el objetivo predefinido para considerar el fármaco activo, mientras que en el grupo de quimioterapia la tasa fue del 45%. La TRO, evaluada según RECIST v1.1, fue del 37% en el brazo de pazopanib y 25% en el brazo de MTX-VBL correspondiendo todas a RP. Durante el periodo de seguimiento reportado (mediana de 23,4 meses), la mediana de SLP no se alcanzó en el grupo tratado con pazopanib.

El 94% de los pacientes tratados con pazopanib presentó al menos un AA relacionado con el tratamiento. Los AA más frecuentes fueron hipertensión (42%), fatiga (40%), diarrea (31%), elevación de enzimas hepáticas (ALT/AST) y náuseas. Se observaron eventos de grado ≥ 3 en el 38% de los pacientes, siendo los más relevantes la hipertensión y la toxicidad hepática.

Existe una diferencia en la evidencia disponible al comprar el estudio DESMOPAZ con el estudio DeFi. Mientras que pazopanib se evaluó en un estudio de fase 2 abierto con un comparador activo (quimioterapia), nirogacestat completó un estudio de fase 3, doble ciego, con un tamaño muestral significativamente mayor (142 vs 72). El uso de placebo en el estudio DeFi permite una cuantificación más pura del efecto del fármaco, aunque el estudio DESMOPAZ aporta el valor de la comparación directa frente a una de las terapias estándar (MTX-VBL). Ambas poblaciones son comparables en términos de agresividad de la enfermedad (todas progresivas por RECIST). Sin embargo, el estudio de pazopanib fue más restrictivo en la ventana de progresión (6 meses previos vs 12 meses en DeFi), lo que sugiere una población con una cinética tumoral ligeramente más acelerada al momento de la entrada. Ambos fármacos demuestran una actividad antitumoral robusta y superior a sus respectivos comparadores. La TRO es muy similar (37% para pazopanib vs 41% para nirogacestat). No obstante, nirogacestat reportó un 7% de RC, un hallazgo poco frecuente en esta patología que no se observó con pazopanib en el estudio DESMOPAZ.

Nirogacestat dispone de un nivel de evidencia superior, al contar con datos de un estudio de fase 3, y presenta una mayor tasa de control sintomático documentado en comparación con pazopanib. Por su parte, pazopanib se consolida como una opción terapéutica válida, con un perfil de seguridad más conocido para los oncólogos debido a la experiencia en el manejo de TKI y sin el riesgo específico de insuficiencia ovárica prematura, lo que puede resultar relevante en pacientes jóvenes que deseen preservar su función endocrina o reproductiva a corto plazo.

El estudio FNCLCC/French Sarcoma Group (Penel et al., 2011) representa una de las evidencias más sólidas para el uso de imatinib en esta patología, destacando por su seguimiento a largo plazo (34). Se trata de un ensayo clínico de fase 2, multicéntrico, prospectivo, de un solo brazo y abierto (no aleatorizado, sin grupo control). Se utilizó una dosis inicial de 400 mg/día, con posibilidad de escalada a 800 mg/día en caso de ausencia de respuesta tras 4 meses. Se incluyeron a 40 pacientes con FA progresiva o recurrente, enfermedad medible según criterios RECIST, edad > 18 años y estado funcional (PS) de 0 a 2. La variable principal fue la tasa de SLP a los 6 meses, los resultados observados muestran que se alcanzó un 91% a los 6 meses y un 80% a los 12 meses. La TRO la alcanzó el 5% de los pacientes (1 RC y 1 RP) según RECIST. La SLP a un año fue del 67% y a los dos años del 55%. La mediana de SLP fue de 25 meses. El perfil de seguridad se

caracterizó predominantemente por AA de intensidad leve a moderada (grados 1-2). Los más frecuentes incluyeron náuseas (27,5%), edemas (25%), fatiga (10%), vómitos (12,5%) y rash cutáneo (5%).

Existe una superioridad metodológica clara en el estudio DeFi (fase 3) frente al estudio de imatinib (fase 2). La aleatorización y el control con placebo en DeFi permiten establecer una relación causal directa entre el fármaco y el beneficio clínico, mientras que en el estudio de imatinib los resultados podrían estar influenciados por la historia natural de la enfermedad (periodos de estabilidad espontánea). Ambas poblaciones son comparables en cuanto a la exigencia de progresión previa documentada y la naturaleza agresiva de los tumores. Sin embargo, el estudio DeFi cuenta con una cohorte mucho más amplia, lo que confiere mayor poder estadístico a sus conclusiones. Nirogacestat demuestra una potencia antitumoral superior a la de imatinib. La diferencia en la TRO (41% frente a 5%) es crítica, especialmente en pacientes que requieren una reducción volumétrica rápida del tumor para aliviar síntomas compresivos. Asimismo, el control de la progresión a los 2 años es sustancialmente mayor con nirogacestat (76% vs. 55%),

En un estudio abierto de fase 2, realizado en 2001, se evaluó la actividad de metotrexato en combinación con vinblastina (MTX-VBL) en pacientes con FA inoperable, así como la evolución de la enfermedad tras este régimen de quimioterapia a dosis bajas. Se incluyeron 30 pacientes con una mediana de edad de 27 años, con FA avanzada e inoperable, primaria (20%) o recurrente (80%). Los pacientes recibieron metotrexato semanal (30 mg/m²) y vinblastina (6 mg/m²) durante una mediana de 1 año. Aquellos con enfermedad recurrente habían sido tratados previamente con cirugía, radioterapia, tamoxifeno y quimioterapia basada en antraciclinas. Se evaluaron la respuesta tumoral y el tiempo hasta la progresión (35). El 60% de los pacientes presentó enfermedad estable o una reducción tumoral mínima acompañada de mejoría sintomática, mientras que el 40% alcanzó una respuesta parcial. No se observaron respuestas completas ni progresión tumoral durante el tratamiento. Cuatro pacientes recibieron menos de 15 ciclos, principalmente debido a mielotoxicidad grave; uno de ellos falleció por progresión local a los 33 meses, mientras que los otros tres permanecieron estables. Tras un seguimiento mediano de 75 meses, la SLP a 10 años fue del 67%.

En conjunto, la administración de metotrexato y vinblastina cada 7-10 días durante varios meses se asocia con una estabilización prolongada de la enfermedad en una proporción relevante de pacientes con FA avanzada e inoperable.

La evidencia disponible muestra una clara diferencia en la calidad metodológica entre ambas nirogacestat y MTX-VBL terapéuticas. El estudio con MTX-VBL corresponde a un ensayo de fase 2 con muestra reducida y sin grupo control, mientras que nirogacestat ha sido evaluado en el ensayo fase 3 DeFi, doble ciego y controlado con placebo, lo que aporta mayor solidez y permite atribuir el beneficio al fármaco, evitando el sesgo de estabilización espontánea.

En términos de eficacia, ambas opciones presentan tasas de respuesta objetiva similares (~40%); sin embargo, nirogacestat ha demostrado inducir RC (7%), no observadas con MTX-VBL. Por otro lado, MTX-VBL cuenta con datos de seguimiento a largo plazo, con un 67% de pacientes libres de progresión a 10 años, mientras que nirogacestat ha mostrado un control significativo a corto-medio plazo (76% de supervivencia libre de progresión a 2 años), con una reducción del riesgo de progresión del 71% frente a placebo.

En cuanto a seguridad, las diferencias radican en el perfil de toxicidad: MTX-VBL se asocia a toxicidad sistémica propia de la quimioterapia, principalmente mielotoxicidad, mientras que nirogacestat presenta efectos adversos ligados a su mecanismo de acción, destacando la diarrea y, especialmente, la disfunción ovárica en mujeres premenopáusicas.

La doxorubicina liposomal pegilada (PLD) se evaluó en un estudio unicéntrico de fase 3, aleatorizado (2:1), doble ciego y controlado con placebo. Se administraron hasta seis ciclos de PLD intravenosa (50 mg/m² cada 4 semanas), permitiéndose el entrecruzamiento (crossover) al grupo de PLD tras la progresión en el brazo placebo. Se incluyeron 73 pacientes mayores de 1 año con diagnóstico confirmado de TD, de los cuales 49 recibieron PLD y 24 placebo. Los criterios de inclusión permitían pacientes en edad infantil, requerían progresión radiográfica ($\geq 10\%$ en 6 meses), presencia de síntomas (BPI ≥ 3) o enfermedad irrecable con riesgo de discapacidad. El 76,7% de los pacientes había recibido tratamiento previo (36,37).

La variable principal fue la SLP. La mediana de SLP no se alcanzó en el grupo tratado con PLD, frente a 4,3 meses en el brazo placebo (HR: 0,05; IC95%:3,3-5,3; $p < 0,001$). La tasa de SLP a los 2 años fue del 90,4% con PLD frente al 19,6% con placebo. La TRO fue del 40,4% en el brazo de PLD, incluyendo un 8,5% de RC, frente al 4,3% en el brazo control ($p = 0,002$).

El perfil de seguridad de PLD se consideró manejable, con una tasa de AA grado ≥ 3 del 14,9%. Los AA más frecuentes de grado ≥ 3 fueron neutropenia (10,6%), mucositis oral (6,4%) y disminución de glóbulos blancos (4,3%).

Entre las limitaciones a destacar de este estudio se puede citar el diseño unicéntrico, la alta proporción de TD multifocales y la baja representación de pacientes con PAF, algo que es poco habitual en la epidemiología de esta enfermedad.

Comparativamente, aunque ambos estudios mostraron beneficio frente a placebo, el brazo control de PLD progresó más rápidamente (mediana 4,3 meses) que el del estudio DeFi con nirogacestat (15,1 meses), lo que podría reflejar diferencias en la población reclutada o en los criterios de progresión utilizados (10% vs 20%). El Hazard ratio de PLD (0,05) indica un control tumoral elevado a corto plazo. PLD se administra por un período finito (6 ciclos), lo que limita la exposición a toxicidades acumulativas, mientras que nirogacestat requiere administración indefinida, con impacto potencial en la calidad de vida a largo plazo.

Un aspecto diferencial relevante en términos de seguridad es la toxicidad ovárica. Nirogacestat se asocia a disfunción ovárica en la mayoría de las mujeres jóvenes (edad media de diagnóstico ~30 años), generando incertidumbre sobre la fertilidad futura. En contraste, PLD no mostró señales de toxicidad ovárica de magnitud comparable. Además, el estudio DeFi reportó una tasa de AA grado ≥ 3 más de tres veces superior a la de PLD (55% vs 14,9%) y una tasa de discontinuación por toxicidad del 23%.

Las comparaciones presentadas anteriormente se basan en estudios independientes con diferencias en criterios de inclusión (umbral de progresión previa: 10-20%), tamaño muestral, localización tumoral y metodología de evaluación. No se dispone de comparaciones directas ni de análisis indirectos ajustados (MAIC, NMA) que permitan establecer superioridad o inferioridad relativa de nirogacestat frente a las otras opciones. Las conclusiones deben interpretarse con extrema cautela y no pueden fundamentar decisiones de priorización terapéutica basadas en eficacia comparada.

Tabla 1. Comparadores clínicamente relevantes

Nombre	Nirogacestat	Imatinib	Pazopanib	Sorafenib	Doxorubicina liposomal pegilada (PLD)	Metotrexato en combinación con vinblastina (MTX- VBL)
Presentación	50, 100 y 150 mg comprimidos recubiertos con película	100 y 400 mg comprimidos recubiertos con película	200 y 400 mg comprimidos recubiertos con película	200 mg comprimidos recubiertos con película	2 mg/ml concentrado para solución para perfusión	Metotrexato 2,5 mg Vinblastina: 10 mg polvo para solución inyectable
Posología y vía de administración	La dosis recomendada es de 150 mg de Ogsiveo dos veces al día, una dosis por la mañana y otra por la noche. Vía oral	400 u 800 mg/día. Vía oral	800 mg / día. Vía oral	400 mg/ día. Vía oral	50 mg/m ² cada 4 semanas, vía intravenosa	metotrexato semanal (30 mg/m ²) y vinblastina (6 mg/m ²)
Indicación aprobada en FT	En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con TD progresivos que precisan tratamiento sistémico.	Uso fuera de indicación	Uso fuera de indicación	Uso fuera de indicación	Uso fuera de indicación	Uso fuera de indicación
Características diferenciales (en caso de que sean relevantes)	Único con indicación específica autorizada. Vía oral	Vía oral	Vía oral	Vía oral	Vía intravenosa	Vía intravenosa y vía oral

4.- Conclusión

Nirogacestat está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con tumores desmoides progresivos que precisan tratamiento sistémico. Esta patología, aunque no metastásica, puede presentar un comportamiento localmente agresivo con un impacto significativo en la calidad de vida, careciendo hasta el momento de terapias específicamente autorizadas para esta indicación.

La evidencia principal sobre su eficacia y seguridad procede del estudio de fase 3 DeFi, en el que el tratamiento con nirogacestat demostró una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la variable principal, la SLP, frente a placebo (HR: 0,29; IC95%: 0,15–0,55; $p < 0,001$). La mediana de SLP no se alcanzó en el brazo tratado con nirogacestat, mientras que en el grupo placebo fue de 15,1 meses (IC95%: 8,4–no alcanzado). Asimismo, se observó una TRO del 41% (IC95%: 29,8–53,8) en el grupo de nirogacestat frente al 8% (IC95%: 3,1–17,3) observado en el grupo placebo ($p < 0,001$). Estos resultados vinieron acompañados de una reducción sustancial del dolor y una mejora en la funcionalidad física en los pacientes tratados con nirogacestat.

Los datos del estudio DeFi indican que nirogacestat presenta un perfil de seguridad manejable mediante reducciones de dosis e interrupciones temporales; no obstante, se asocia a una morbilidad considerable. La elevada tasa de abandonos por toxicidad (20%) junto al impacto sistémico en pacientes jóvenes (especialmente la toxicidad ovárica en mujeres y la diarrea persistente) constituyen factores importantes en la calidad de vida relacionada con la salud de esta población. Hay que destacar como riesgo relevante la disfunción ovárica observada en el 75% de las mujeres con potencial reproductivo, cuya reversibilidad total a largo plazo aún presenta cierta incertidumbre, está siendo estudiada actualmente en un estudio clínico en reclutamiento.

No se dispone de datos comparativos directos o indirectos ajustados que permitan establecer la superioridad o inferioridad de nirogacestat frente a otras opciones utilizadas en la práctica clínica habitual, como TKI (imatinib, pazopanib o sorafenib) o la quimioterapia con la combinación MTX-VBL o PLD. No obstante, nirogacestat es el primer fármaco con indicación específica autorizada para esta patología.

Nirogacestat constituye una opción de tratamiento sistémico para pacientes adultos con TD progresivos que precisan intervención farmacológica activa. Su posicionamiento frente a las opciones utilizadas en la práctica clínica habitual actualmente (imatinib, pazopanib, sorafenib, MTX-VBL o PLD) debe realizarse de forma individualizada, teniendo en cuenta la magnitud del beneficio observado, la necesidad de respuesta objetiva y el perfil de toxicidad específica, especialmente en mujeres en edad fértil debido al riesgo de insuficiencia ovárica.

5.- Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España (CGCF), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) y la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

6.- Referencias

1. Kasper B, Baldini EH, Bonvalot S, Callegaro D, Cardona K, Colombo C, et al; Desmoid Tumor Working Group. Current Management of Desmoid Tumors: A Review. *JAMA Oncol.* 2024 Aug 1;10(8):1121-1128.
2. Cassidy MR, Lefkowitz RA, Long N, Qin LX, Kirane A, Sbaity E, et al. Association of MRI T2 Signal Intensity With Desmoid Tumor Progression During Active Observation: A Retrospective Cohort Study. *Ann Surg.* 2020 Apr;271(4):748-755.
3. Master SR, Mangla A, Shah C. Desmoid Tumor. 2024 Mar 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. PMID: 29083753.
4. Ganeshan D, Amini B, Nikolaidis P, Assing M, Vikram R. Current Update on Desmoid Fibromatosis. *J Comput Assist Tomogr.* 2019 Jan-Feb;43(1):29-38.
5. Couto Netto SD, Teixeira F, Menegozzo CAM, Leão-Filho HM, Albertini A, Ferreira FO, Akaishi EH, Utiyama EM. Sporadic Abdominal Wall Desmoid type Fibromatosis: treatment paradigm after thirty two years. *BMC Surg.* 2018 Jun 07;18(1):37.
6. Timbergen MJM, van de Poll-Franse LV, Grünhagen DJ, van der Graaf WT, Sleijfer S, Verhoef C, Husson O. Identification and assessment of health-related quality of life issues in patients with sporadic desmoid-type fibromatosis: a literature review and focus group study. *Qual Life Res.* 2018 Dec;27(12):3097-3111.
7. Nieuwenhuis MH, Casparie M, Mathus-Vliegen LM, Dekkers OM, Hogendoorn PC, Vasen HF. A nation-wide study comparing sporadic and familial adenomatous polyposis-related desmoid-type fibromatoses. *Int J Cancer.* 2011 Jul 01;129(1):256-61.
8. de Camargo VP, Keohan ML, D'Adamo DR, Antonescu CR, Brennan MF, Singer S, Ahn LS, Maki RG. Clinical outcomes of systemic therapy for patients with deep fibromatosis (desmoid tumor). *Cancer.* 2010 May 01;116(9):2258-65.
9. Desmoid Tumor Working Group. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *Eur J Cancer.* 2020 Mar;127:96-107
10. Orphan Net. Tumor desmoide. [Internet]. Disponible en: <https://www.orpha.net/es/disease/detail/873?name=Tumor%20desmoide&mode=name> [Acceso abril 2026]
11. Colombo C, Hakkesteegt S, Le Cesne A, Barretta F, Blay JY, Grünhagen DJ, et al. Active Surveillance in Patients with Extra-abdominal Desmoid-Type Fibromatosis: A Pooled Analysis of Three Prospective Observational Studies. *Clin Cancer Res.* 2025 Feb 3;31(3):603-610.
12. Fiore, M.; Coppola, S.; Cannell, A.J.; Colombo, C.; Bertagnolli, M.M.; et al. Desmoid-Type Fibromatosis and Pregnancy: A Multi-institutional Analysis of Recurrence and Obstetric Risk. *Ann. Surg.* 2014, 259, 973–978.
13. Drabbe C, van der Graaf WTA, Husson O, Bonenkamp JJ, Verhoef C, van Houdt WJ. Pregnancy-associated desmoid fibromatosis: A Dutch multi-centre retrospective study. *Eur J Surg Oncol.* 2023 May;49(5):921-927.
14. Smith, H.G.; Tzanis, D.; Messiou, C.; Benson, C.; Van Der Hage, J.A.; Fiore, M.; Bonvalot, S.; Hayes, A.J. The management of soft tissue tumours of the abdominal wall. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2017, 43, 1647–1655.
15. Lazcano CS, Gronchi A. Surgical Management of Desmoid Tumors-Patient Selection, Timing, and Approach. *Curr Oncol.* 2025 Jul 18;32(7):408.
16. Vitellaro M, Sala P, Signoroni S, Radice P, Fortuzzi S, Civelli EM, Ballardini G, Kleiman DA, Morrissey KP, Bertario L. Risk of desmoid tumours after open and laparoscopic colectomy in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg.* 2014 Apr;101(5):558-65.
17. Elshawy M, Smith N, Sommovilla J, Burke CA, Vaidya A, Macaron C, Liska D. Outcomes of intestinal transplantation for familial adenomatous polyposis-associated intra-abdominal desmoid disease. *J Gastrointest Surg.* 2025 May;29(5):102014
18. Ficha técnica nirogacestat (Ogsiveo®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/ogsiveo-epar-product-information_es.pdf [Acceso abril 2026]
19. Ficha técnica imatinib (Glivec®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/glivec-epar-product-information_es.pdf [Acceso abril 2026]
20. Ficha técnica pazopanib (Votrient®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/votrient-epar-product-information_es.pdf [Acceso abril 2026]
21. Ficha técnica sorafenib (Nexavar®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/nexavar-epar-product-information_es.pdf [Acceso abril 2026]

22. EPAR Informe público de evaluación nirogacestat (Ogsiveo®). Procedure No. EMEA/H/C/006071/0000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ogsiveo-epar-public-assessment-report_en.pdf [Acceso abril 2026]
23. Designación nirogacestat (Ogsiveo®) medicamento huérfano. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/ogsiveo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf [Acceso abril 2026]
24. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Nirogacestat Versus Placebo in Adult Patients With Progressing Desmoid Tumors/Aggressive Fibromatosis (DT/AF). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03785964> [Acceso abril 2026]
25. Ratan R, Kasper B, Alcindor T, Schöffski P, van der Graaf WTA, Federman N, et al. Efficacy and Safety of Long-Term Continuous Nirogacestat Treatment in Adults With Desmoid Tumors: Results From the DeFi Trial. *J Clin Oncol*. 2025 Dec;43(34):3646-3651.
26. Gounder M, Ratan R, Alcindor T, Schöffski P, van der Graaf WT, Wilky BA, et al. Nirogacestat, a γ -Secretase Inhibitor for Desmoid Tumors. *N Engl J Med*. 2023 Mar 9;388(10):898-912.
27. Phase II Trial of the Gamma-Secretase Inhibitor PF-03084014 in Adults With Desmoid Tumors/Aggressive Fibromatosis. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01981551> [Acceso abril 2026]
28. Kummar S, O'Sullivan Coyne G, Do KT, Turkbey B, Meltzer PS, Polley E, et al. Clinical Activity of the γ -Secretase Inhibitor PF-03084014 in Adults With Desmoid Tumors (Aggressive Fibromatosis). *J Clin Oncol*. 2017 May 10;35(14):1561-1569.
29. Loggers ET, Chugh R, Federman N, Hartner L, Riedel RF, Cho S, 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 Aug 15;130(16):2812-2821.
30. ESMO-MSBC Scorecard para Nirogacestat. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=417> [Acceso abril 2026]
31. A Single-Arm, Open-Label Phase 4 Study of Nirogacestat in Adult Premenopausal Females With Desmoid Tumors/Aggressive Fibromatosis (DT/AF). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07176689> [Acceso mayo 2026]
32. Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA, Ravi V, Attia S, Deshpande HA, et al. Sorafenib for Advanced and Refractory Desmoid Tumors. *N Engl J Med*. 2018 Dec 20;379(25):2417-2428.
33. Toulmonde M, Pulido M, Ray-Coquard I, Andre T, Isambert N, Chevreau C, et al. Pazopanib or methotrexate-vinblastine combination chemotherapy in adult patients with progressive desmoid tumours (DESMOPAZ): a non-comparative, randomised, open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2019 Sep;20(9):1263-1272.
34. Penel N, Le Cesne A, Bui BN, Perol D, Brain EG, Ray-Coquard I, et al. Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors): an FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up. *Ann Oncol*. 2011 Feb;22(2):452-7.
35. Azzarelli A, Gronchi A, Bertulli R, Tesoro JD, Baratti D, Pennacchioli E, Dileo P, Rasponi A, Ferrari A, Pilotti S, Casali PG. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. *Cancer*. 2001 Sep 1;92(5):1259-64.
36. Xu H, Hu J, Zhang Y, Zhuang A, Zhang Y, Li J, et al. Phase 3 Trial of Pegylated Liposomal Doxorubicin for Patients with Advanced and Refractory Desmoid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2026 Jan 8.
37. A Randomized, Double-blind, Phase III Study of Liposomal Doxorubicin in Desmoid Tumor. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05561036>. [Acceso abril 2026]